UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1971 N° 126

LES ATROPHIES VILLOSITAIRES DE L'INTESTIN GRÊLE

(A propos de 27 observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Georges GRANOVSKI
Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM. J. GADRAT — *Président*
A. RIBET
A. DALOUS — *Assesseurs*
Y. LE TALLEC
R. FÉDOU — *Suppléant*

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1971 N° 126

LES ATROPHIES VILLOSITAIRES DE L'INTESTIN GRÊLE

(A propos de 27 observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Georges GRANOVSKI
Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM. J. GADRAT	*Président*
A. RIBET	
A. DALOUS	*Assesseurs*
Y. LE TALLEC	
R. FÉDOU	*Suppléant*

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Président de l'Université	M. LARENG	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Vice-Président	M. MATHIS	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. LAZORTHES	Doyen honoraire	M. CALVET
		Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. VINCENT		

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M. RIEUNAU	Purpan
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Purpan
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Rangueil
Clinique Médicale de la première enfance	M. BARDIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	.....	.....
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Byophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Rangueil
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	.....	.....
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. SENDRAIL	Rangueil
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

UNIV. LEIDEN BIBL.

TABLEAU DU PERSONNEL (suite)

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Pathologie Médicale	M. BOULARD	Purpan
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. PONS	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique		Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Rangueil
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Nephrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. GERAL J.-P.	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique	M. DENARD	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan

AGRÉGÉS

	M. GAUBERT	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

	M. SOUQUET	
Pathologie Chirurgicale	M. DIEULAFE	Rangueil
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIÉ

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J.-P.

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891).

JE DÉDIE CE TRAVAIL :

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage de mon amour filial.

A MON FRÈRE

A MA GRAND-MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0074

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GADRAT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur,

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous tenons à exprimer notre admiration au Maître, au clinicien et au pédagogue, et à vous remercier pour la bienveillance que vous avez toujours manifesté à notre égard.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. RIBET

Professeur de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Nous avons bénéficié de votre enseignement au cours de nos études médicales.

Nous vous exprimons notre gratitude pour le soutien que vous avez apporté à notre travail et vous assurons de notre déférente considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Professeur de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre sincère reconnaissance pour avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. LE TALLEC

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Nous sommes tout particulièrement heureux de votre présence à notre jury.

Nous tenons à vous remercier de l'accueil que vous nous avez manifesté dans votre service et vous assurons de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FÉDOU

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez toujours manifesté bienveillance et sympathie.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre juge.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR FREXINOS

Chef de Clinique à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions de nous avoir inspiré ce travail, de nous avoir dirigé et conseillé.
Soyez assuré de notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUFFAUT

Chef de Clinique à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de notre considération.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RUMEAU

Chef de Clinique à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

AU PERSONNEL DE LA CLINIQUE MÉDICALE SUD

Avec toute notre amitié.

PLAN

Introduction.

Première partie

ASPECT HISTOLOGIQUE
ET DIAGNOSTIC DE L'ATROPHIE VILLOSITAIRE

Chapitre premier. — *Rappel histologique : Constitution de la muqueuse du grêle.*

I. - Généralités.

II. - Etude microscopique de la muqueuse du grêle.

— Les villosités.

— Les glandes de Lieberkühn.

— Le chorion.

III. - Renouvellement de la muqueuse.

Chapitre II : *Ultra-structure de la cellule absorbante dans les syndromes de malabsorption.*

I. - Ultra-structure de la cellule normale.

— Le système des microvilli.

— Le système intercellulaire.

— Le système membraneux.

II. - Ultra-structure de la cellule pathologique.

— Malabsorption spécifique.

— Malabsorption globale spécifique.

— Malabsorption globale secondaire à une maladie générale.

— Malabsorption secondaire à une maladie de la paroi.

— Malabsorption secondaire à un trouble circulatoire.

Chapitre III : *Diagnostic de l'atrophie villositaire.*

I. - Technique de la biopsie.

II. - Etude au microscope à dissection.

— Villosités en doigt de gant.

— Villosités en feuille.

— Aspects pathologiques.

III. - Etude histologique.

a) Classifications :

— Roy-Choudury.

— Metayer.

— Matuchansky.

b) Problèmes diagnostiques posés par les atrophies villositaires.

Chapitre IV : *Exploration biologique des syndromes de malabsorption.*

Chapitre V : *Classification des étiologies des syndromes de malabsorption.*

Deuxième partie

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Chapitre premier : *Atrophies villositaires et lympho-réticulosarcomes du grêle.*

I. - Observations.
II. - Commentaires :
— Tumeurs malignes du grêle.
— Tumeurs malignes extra-digestives.

Chapitre II : *Atrophies villositaires et hypo-gammaglobulinémies.*

I. - Observation.
II. - Commentaires :
— Rôle lymphoïde de la muqueuse du grêle.
— Les déficits en immunoglobulines.
— Atteinte de la muqueuse du grêle au cours des déficits en immunoglobulines.

Chapitre III : *Atrophies villositaires et tuberculose.*

I. - Observation.
II. - Commentaires.

Chapitre IV : *Maladie d'Imerslund.*

I. - Observation.
II. - Malabsorption sélective de la vitamine B 12.

Chapitre V : *Malabsorption sensible au régime sans gluten :* Observation.

Chapitre VI : *Atrophies villositaires et cirrhoses éthyliques.*

I. - Observations.
II. - Commentaires.

Chapitre VII : *Atrophies villositaires et pancréatites.*

I. - Observations.
II. - Commentaires.

Chapitre VIII : *Atrophies villositaires et maladie de Crohn.*

I. - Observation.
II. - Commentaires.

Chapitre IX : *Atrophies villositaires et diabète.*

I. - Observations.
II. - Commentaires.

Chapitre X : *Atrophies villositaires d'origine indéterminée :* Observations.

Chapitre XI : *Signification étiologique et pathologique de l'atrophie villositaire.*

Conclusion.

Bibliographie.

INTRODUCTION

Depuis 1964 nous avons effectué avec la sonde à biopsie-aspiration de Carrey plus de 280 biopsies per orales de la muqueuse du grêle. Sur ce chiffre, on trouve dans 1/10 des cas environ des signes histologiques permettant de parler d'atrophie villositaire. Le but de ce travail est de dégager la signification diagnostique, étiologique et pronostique de ces altérations.

Dans une première partie, nous nous proposons de faire une mise au point sur l'histologie et l'ultra-structure de la muqueuse du grêle, la technique de la biopsie jéjunale et l'exploration biologique des syndromes de malabsorption dont nous énumèrerons les principales causes.

Dans une deuxième partie, nous rapportons les 27 observations d'atrophies villositaires en les commentant et en faisant pour chaque groupe une revue générale de la littérature.

Il faut préciser que nous avons volontairement exclu de cette étude un cas d'atrophie villositaire avec syndrome de l'anse borgne ainsi que 2 observations de maladie de Whipple qui feront l'objet d'un travail ultérieur.

Première partie

ASPECT HISTOLOGIQUE ET DIAGNOSTIC DE L'ATROPHIE VILLOSITAIRE

CHAPITRE I

RAPPEL HISTOLOGIQUE CONSTITUTION DE LA MUQUEUSE DU GRELE

I. — GENERALITES : LE GRELE NORMAL

Dans les conditions normales, le grêle joue un rôle considérable dans les mécanismes de l'absorption intestinale du fait de l'importance de sa surface d'absorption. Jusqu'à ces dernières années, on considérait qu'elle était l'apanage des villosités intestinales au nombre de 5 millions et couvrant une surface d'environ 45 m^2. En fait, l'existence de microvillosités bien visibles au microscope électronique porte la surface d'échange à 450 m^2. Ce chiffre impressionnant explique que pour qu'il y ait une malabsorption patente, la réduction de la surface doit être anatomiquement importante (résections chirurgicales) ou bien que des lésions diffuses altèrent les cellules intestinales absorbantes.

Le rendement de l'absorption intestinale atteint selon WALTER et METAIS (166) pour la quasi totalité des substances ingérées des chiffres compris entre 92 et 98 % ; l'activité d'absorption est schématisée ainsi :

— Eau : 8,5 l
— Na : 825 meq
— Cl : 760 meq
— K : 107 meq
— Glucides : 300 g
— Protides : 100 g
— Lipides : 100 g

Le poids sec des selles par 24 heures est d'environ 37,5 g.

Ce résultat est l'aboutissant de la synergie harmonieuse de différents facteurs supposant :

— une activité gastrique et pancréatique ainsi qu'une sécrétion biliaire suffisantes;
— une paroi intestinale de structure et de motilité normales;
— une vascularisation satisfaisante;
— un contenu intestinal normal en ce qui concerne le pH, les ions, les enzymes, la bile et la flore bactérienne.

Ainsi un trouble affectant un ou plusieurs de ces facteurs retentira sur l'absorption intestinale.

II. — ETUDE MICROSCOPIQUE DE LA MUQUEUSE DU GRELE

La muqueuse intestinale normale comprend de haut en bas sur les coupes :
— les villosités;
— la couche des glandes de Liebeberkühn;
— la muscularis mucosae.

1) *Les villosités :*

D'après les résultats rapportés dans la littérature par Matuchansky (117), la hauteur villositaire est comprise entre 350 et 500 microns, la hauteur moyenne est de 130 microns; le nombre moyen de villosités par mm^3 de muqueuse est d'environ 100.

Schématiquement, la villosité est formée de 2 éléments :
— un revêtement épithélial constitué de cellules absorbantes à plateau strié, les plus nombreuses et de cellules caliciformes ou cellules à gobelet reconnaissables par la présence de mucus à leur partie apicale;
— un axe conjonctivo-vasculaire comprenant un réseau vasculaire périphérique, un réseau lymphatique central, des terminaisons nerveuses, des fibres musculaires et de nombreux éléments vasculaires.

2) *Les glandes de Lieberkühn :*

Appelées également cryptes, elles font suite aux sillons intervilleux. Selon Monges et coll. (123), le rapport entre la hauteur des glandes et celle des villosités varie entre 1/3 - 2/3 et 1/4 - 3/4. Pour Metayer et coll. (119), le rapport entre la crypte et la villosité est de 0,27, la hauteur moyenne de la crypte étant de 150 microns (140 microns pour Matuchansky).

Il faut souligner que :
— le collet des glandes représente la zone des mitoses permettant

la régénération du revêtement épithélial;
— les noyaux cellulaires sont arrondis.
— le fond des glandes est occupé par les cellules de Paneth.

3) *Le chorion :*

Jusqu'à ces dernières années, son rôle était considéré comme pratiquement nul. En fait nous verrons plus loin (entéropathies et hypo gamma globulinémies) l'importance qu'il a dans la pathologie du grêle.

III. — RENOUVELLEMENT DE LA MUQUEUSE

L'établissement de l'index mitotique moyen a permis de montrer que la muqueuse intestinale se renouvelait en permanence et rapidement : Bertalanfy et Nacy (14) montrent que 2,92 % des cellules de l'épithélium duodénal se divisent en permanence; ces auteurs en déduisent un renouvellement complet de l'épithélium en 1,6 jours. Cerf et Dupuy (26) admettent que chaque heure, 1 % des cellules des glandes de Lieberkühn entrent en mitose; ceci explique un renouvellement de l'épithélium en 3 jours. Ces chiffres varient selon les auteurs, selon l'espèce envisagée et la partie de l'intestin grêle que l'on étudie, mais ils montrent bien l'importance des phénomènes de régénération.

Des méthodes isotopiques à la thymidine tritiée (Leblond et Meissier (104) ont confirmé ces constatations : le marquage cellulaire pratiqué chez les rongeurs montre un renouvellement de l'épithélium tous les 3 jours.

Parallèlement, l'étude dynamique (Dupuy (48) a permis d'établir un taux d'élimination horaire des cellules de la villosité de 0,8 cellule dans l'iléon et de 1 cellule dans le jéjunum. Selon Leblond et Walker (cités par Walter et Metais (166), 200 à 250 g de cellules intestinales seraient éliminés quotidiennement. La migration cellulaire a été démontré chez la souris par Leblond et Meissier (104) par la méthode du marquage : les cellules néoformées des glandes de Lieberkühn migrent vers les villosités qu'elles ascensionnent pour être rejetées dans la lumière intestinale; or dans les conditions normales la muqueuse maintient une apparence normale. Ceci implique un équilibre strict entre les mécanismes de renouvellement cellulaire et les phénomènes de desquamation.

La longueur de la crypte elle-même est remarquablement constante si bien qu'il faut imaginer un contrôle de la division cellulaire, de la longueur des cryptes et de la rapidité de maturation cellulaire.

Ainsi, en cas de desquamation excessive, il se produirait un allongement des cryptes et une augmentation des cellules en mitose. Ces phénomènes ont été rapprochés par Booth (17) des mécanismes de régulation de l'hématopoïèse (entérocyte et entéroblaste) ; la desquamation pourrait s'expliquer par le vieillissement cellulaire ou leur destruction au contact d'agents toxiques ou microbiens. A l'opposé, lorsque la desquamation est faible, l'index mitotique est diminué, les cryptes deviennent moins importantes alors que les villosités s'allongent : c'est ce que l'on observe chez les animaux germ-free (Cerf (26).

On peut concevoir également un applatissement des villosités par incapacité à fabriquer des entérocytes : c'est ce qui se produit au cours des traitements antimitotiques, de la sprue tropicale ou des syndromes carentiels.

Enfin, parmi les agents participant à la dynamique villositaire, on a cité les cellules de Paneth mais ce fait n'a jamais été démontré. Leur disparition correspondrait à une certaine forme d'atrophie ne répondant pas au régime sans gluten; cependant dans une série de 21 cas d'atrophie du grêle, Cerf (26) n'a jamais constaté de disparition des cellules de Paneth.

Chapitre II

ULTRA STRUCTURE DE LA CELLULE ABSORBANTE DANS LES SYNDROMES DE MALABSORPTION

Chaque cellule absorbante peut être considérée comme une véritable unité fonctionnelle. Sa fonction est de transporter les nutriments de la lumière intestinale à la lamina propria où ils seront pris en charge par le système circulatoire. Toute anomalie dans ce mécanisme s'oppose à une absorption normale.

I. — ULTRA STRUCTURE DE LA CELLULE NORMALE

La cellule absorbante normale particulièrement étudiée par Trier (161) puis par Laumonier et Coll. (103) comporte trois dispositifs cellulaires principaux :

1) *Le système des microvilli :*

Prolongement cytoplasmique cylindrique de 1 micron de hauteur et de 0,1 micron de largeur, chaque microvillus est recouvert d'une double membrane et par un duvet de fins filaments perpendiculaires à la surface de nature polysaccharidique. L'axe de chaque microvillus comprend un faisceau de filaments parallèles qui pénètrent dans la cellule et se mêlent aux faisceaux de la surface apicale de ces cellules.

2) *Le système intercellulaire :*

Il assure l'étanchéité des espaces du côté de la lumière intestinale et permet la circulation des métabolites vers la lamina propria. Le système d'interdigitations, les desmosomes et la barre terminale située au sommet de la ligne intercellulaire assurent la soudure de

la partie apicale des cellules. Par contre, la moitié basale est séparée de la cellule voisine par l'espace de Grünhagen.

3) *Le système membraneux :*

Fort développé, il comprend des vacuoles de pinocytose et des lysosomes; l'ergastoplasme, le réticulum lisse et les mitochondries forment un réseau dense qui ne dépasse pas le feutrage filamenteux apical.

Cet aspect caractéristique de la cellule absorbante subit des variations selon le siège de la cellule sur la villosité : au sommet, les microvilli sont plus courts, plus étroits, les filaments se prolongent dans le cytoplasme sans aboutir à un réseau filamenteux apical. Ces caractères sont en rapport avec le vieillissement de la cellule avant la desquamation. A la base des villosités, les microvilli sont trapus, leur duvet est moins serré, les filaments ne forment pas un feutrage parallèle à la surface, la barre terminale est moins développée, enfin ces cellules contiennent de nombreux granules secrétoires. Ces caractères correspondent aux cellules indifférenciées issues des mitoses de la zone des cryptes.

II. — ULTRA STRUCTURE DE LA CELLULE PATHOLOGIQUE

En utilisant des documents personnels, Laumonier et Coll. (103) ont relevé les anomalies structurales de la cellule absorbante pour chaque catégories de malabsorption.

1) *Malabsorption spécifique* type a béta lipoprotéinémie :

En microscopie optique, les villosités sont inégales, tantôt saillantes, tantôt courtes mais non aplaties. Les cellules absorbantes sont claires du fait de l'accumulation de gouttelettes graisseuses.

En microscopie électronique, l'aspect ultrastructural est pratiquement normal. Seules les gouttelettes de graisse ne sont pas entourées d'une membrane comme chez le sujet normal. On a suggéré que cet engorgement était dû à une carence enzymatique spécifique s'opposant à la formation des chylomicrons.

2) *Malabsorption globale spécifique* type sprue de l'adulte :

Les villosités sont atrophiques (degré IV et V) réalisant un aspect colique de la muqueuse intestinale. Padykula (126) individualise 3 zones distinctes de la muqueuse : la crypte est riche en mitoses, la surface plate de la villosité est faite de cellules basophiles cubiques

ou pseudo-stratifiées, la couche intermédiaire correspond à la partie haute de la crypte, elle est faite de cellules post mitotiques; celles-ci ébauchent une maturation puis subissent des altérations et constituent l'épithélium pseudo-stratifié de surface.

La microscopie électronique montre un ensemble d'anomalies portant sur le système des microvilli et des membranes alors que le système intercellulaire est intact : les microvilli sont plus courts, moins nombreux et irrégulièrement espacés, le duvet est moins apparent, les fibrilles s'effacent; le système membraneux est modifié : le réticulum endoplasmique diminue, le nombre des ribosomes libres augmente, les lysosomes sont plus volumineux. En somme, tout le système cellulaire d'absorption et de transport est modifié ce qui correspond au retard ou à l'arrêt d'absorption des graisses. Toutes ces modifications disparaissent sous l'action du régime sans gluten.

3) *Malabsorption globale secondaire à une maladie générale :* a gamma globulinémie.

Selon Collins et Ellis (29), l'association d'une sprue et d'une a gamma globulinémie se rencontre dans 20 % des cas; la biopsie intestinale montre alors une atrophie villeuse subtotale avec infiltration de la lamina propria. La microscopie électronique révèle des microvilli trapus, irrégulièrement implantés prenant parfois un aspect en massue. Les filaments et la barre terminale sont intacts; on observe de nombreux granules opaques en rapport avec une augmentation du nombre des cellules indifférenciées.

4) *Malabsorption secondaire à une maladie de la paroi :* maladie de Whipple.

En dehors des images typiques de cellules de Whipple PAS + Gram +, on peut trouver des images en rapport avec la malabsorption : les cellules des cryptes et de la base des villosités sont intactes mais les cellules absorbantes des villosités ont des microvilli souvent anormaux, trapus à bouts carrés. Les barres terminales et les desmosomes sont intacts, la pinocytose est nette. Il y a donc à coté des lésions spécifiques de la maladie de Whipple (histiocytes en activité lysosomique intense, lysosomes contenant de nombreux corps bactériens en cours de lyse) des altérations du système cellulaire absorbant.

5) *Malabsorption secondaire à un trouble circulatoire :* syndrome de Pick. L'image microscopique est ici particulière : des flaques œdémateuses dissocient la lamina propria, les cellules absorbantes prennent un aspect œdémateux avec effacement de leur cytoplasme.

Par contre les villosités conservent en général leur hauteur.

Trois modifications ultra structurales ont été particulièrement observées :

— un gonflement œdémateux avec effacement des ultra structures et représentant le stade extrême de l'évolution;
— une vacuolisation intense constituant l'étape préalable à l'œdème;
— un écartement des espaces intercellulaires, la barre terminale restant toujours intacte.

Ces phénomènes œdémateux entraînent certainement des modifications circulatoires métaboliques entre la lumière intestinale et la lamina propria.

L'étude ultra structurale de la cellule absorbante pathologique ne permet pas de reconnaître les caractères spécifiques des différentes malabsorptions. Cependant elle met en évidence une série d'altérations cellulaires pouvant expliquer cette malabsorption :

— l'atteinte microvillositaire explique la réduction des échanges par diminution de la surface cellulaire et des enzymes de transport.
— l'atteinte du système membraneux intercellulaire se traduit par une activité lysosomique qui s'exerce au dépend d'agents pathogènes (maladie de Whipple) ou de la cellule elle-même (sprue);
— dans le syndrome de Pick, l'atteinte du système intercellulaire est apparente entraînant des troubles dans la circulation des métabolites, mais il est possible que de telles modifications soient le fait d'autres stases vasculaires.

Chapitre III

DIAGNOSTIC DE L'ATROPHIE VILLOSITAIRE

I. — TECHNIQUE DE LA BIOPSIE

La biopsie jéjunale pratiquée à l'aide de la sonde de Carrey (23) est basée sur le principe aspiration-section. La mise en place de la sonde se fait chez un malade à jeun; après passage pharyngé, la sonde arrive jusqu'à la jonction cardio-œsophagienne puis jusqu'au pylore dont le passage peut être facilité par l'absorption d'eau froide ou l'injection intra-musculaire de métoclopamide. Lorsque la capsule atteint la jonction duodéno-jéjunale, la progression cesse habituellement; après contrôle radioscopique, ou mesure de la longueur de tube avalé, on fait asseoir le malade pour procéder à la biopsie proprement dite.

On injecte à l'aide d'une seringue de 100 cc, 20 cc de sérum physiologique afin de chasser hors de la capsule le contenu intestinal qui aurait pu s'y introduire. Aussitôt après, on pratique avec la seringue une vigoureuse aspiration que l'on maintient pendant qu'un aide retire la capsule. Cette technique à l'aide de la sonde de Carrey permet de pratiquer plusieurs biopsies au cours d'un même examen.

Une fois la capsule retirée, on en sépare les deux moitiés; le fragment récupéré avec une aiguille montée est étalé sur un morceau de papier en prenant soin de l'orienter de telle sorte que la section soit parallèle aux villosités et perpendiculaire à la surface bordante. Ce fragment comprend généralement muqueuse et muscularis mucosae.

Incidents et accidents :

Quelques incidents peuvent être constatés mais sans grande gravité : il s'agit principalement de la rupture du cathéter qui retient la sonde et le ballonnet tracteur; ceux-ci sont récupérés les jours

suivants dans les selles. Plus rarement se produit la libération du mercure à l'état liquide dans la lumière intestinale mais sans effet toxique sur le grêle.

Le seul danger véritable à côté des contre-indications apportées par les risques d'hémorragie ou une altération majeure de l'état général, est la perforation intestinale. Cet accident heureusement rare se produit lorsque la capsule reste ouverte malgré l'aspiration; aussi doit-on s'assurer avant l'introduction du bon fonctionnement de la capsule.

Avantages:

Les avantages apportés par cette technique se résument en quatre points (Frexinos (62) :

— instrument simple de mise en place facile;
— appareillage facilement remplaçable à l'exception de la capsule;
— durée de l'examen relativement courte : 2 heures;
— fragments obtenus de bonne qualité.

II. — ETUDE AU MICROSCOPE A DISSECTION

Les villosités normales peuvent se présenter sous deux aspects :

1) *Villosités en doigt de gant :*

Trois fois plus hautes que larges, leur extrémité est parfois bifide; ces villosités caractérisent uniquement le jéjunum où elles alternent avec des villosités du 2e type.

2) *Villosités en feuille :*

Ces villosités ont leur extrémité plus fine que leur base et auraient une capacité d'absorption moindre que les villosités digitiformes. Cet aspect se rencontre surtout au niveau du duodénum, il paraît fréquent dans certaines populations ce qui fait discuter le rôle de facteurs alimentaires ou parasitaires dans sa génèse. Selon Cerf (26), l'aspect en feuille réalise une économie d'éléments cellulaires de 75 % par rapport aux villosités en doigt de gant.

A côté de ces aspects normaux, on décrit trois types d'anomalies franchement pathologiques :

1) *Aspect en crête :*

Ces villosités sont moins hautes, leur base d'implantation est étirée; selon Cerf (26) cet aspect ne nécessite qu'un contingent cellulaire de 20 % par rapport à la normale.

2) *Aspect cérébriforme :*

Les villosités sont ici à peine ébauchées, décrivant des circonvolutions compliquées. Le contingent cellulaire correspond à 12 % de la normale (Cerf (26).

3) *Aspect en mosaïque :*

Il est réalisé par la disparition totale des microvillosités avec une muqueuse « plate » où seules restent visibles les ouvertures des glandes de Lieberkühn.

III. — ETUDE HISTOLOGIQUE

Au sens histologique du terme, l'atrophie désigne la diminution de l'épaisseur de la muqueuse; en fait, généralement, il s'agit d'une atrophie par diminution de hauteur des villosités.

1. Classifications

Plusieurs classifications ont été proposées selon le degré des lésions.

a) La classification de Roy-Choudury, Cooke et Coll. (134) que nous prendrons pour modèle distingue 3 stades selon le degré de raccourcissement des villosités :

— Stade I : les villosités sont de l'ordre de 300 microns de haut, d'épaisseur normale ou à peine augmentée, de forme variable (parfois en massue) l'épithélium est normal avec seulement quelques cellules cuboïdes; on peut noter une infiltration minime du chorion.

— Stade II : les villosités ont entre 150 et 300 microns de haut et leur épaisseur est augmentée. L'épithélium a perdu son aspect prismatique; l'infiltration du chorion est importante et il existe une hypertrophie des glandes.

— Stade III : il n'y a pas de vraies villosités mais des surélévations inférieures à 150 microns. L'épithélium est très anormal avec des cellules cuboïdes ballonnisées, irrégulières en situation, avec des anomalies nucléaires. La bordure en brosse est invisible ou d'étendue limitée; l'infiltration du chorion est encore augmentée ainsi que son épaisseur. L'épaisseur totale de la muqueuse atteint 300 à 600 microns.

b) Classification de Metayer et Coll. (119) : 4 degrés peuvent être définis par rapport au degré I correspondant à la normale : hauteur villositaire moyenne de 550 microns, hauteur de la crypte égale à 150 microns, rapport crypte/villosité égal à 0,27 (c/v).

— Degré II : la hauteur villositaire est normale ainsi que le rap-

port c/v mais la proportion des cellules absorbantes par rapport aux cellules à gobelets s'abaisse au-dessous de la normale (moins de 3/4) ; c'est donc une transformation mucosécrétante de la villosité ayant pour résultat une réduction de la surface d'absorption.

— degré III : la hauteur de la villosité devient inférieure à 500 microns, surtout par aplatissement du sommet; le rapport c/v s'élève mais reste inférieur à 1. Les cellules à gobelets sont plus nombreuses, les cellules absorbantes tendent à devenir cubiques surtout au sommet. C'est une atrophie partielle villositaire.

— Degré IV : la hauteur de la villosité s'abaisse au-dessous de 400 microns; il y a inversion du rapport c/v qui devient supérieur à 1 par accroissement de la hauteur des cryptes; les cellules absorbantes deviennent anormales, beaucoup tendent à se vacuoliser; la lamina propria est souvent inflammatoire. C'est une atrophie subtotale.

— Degré V : les villosités sont tout à fait aplaties (100 microns), la muqueuse prend un aspect colique; le rapport c/v peut atteindre des valeurs de 2 ou 3 : en effet l'épaisseur totale de la muqueuse s'élève à 450-500 microns en raison de l'accroissement des cryptes dans la couche des mitoses. Les cellules absorbantes deviennent cubiques ou plates, revêtant parfois un aspect de pseudostratification. C'est l'atrophie totale.

c) Classification de Matuchansky et Coll. (117) : ces auteurs classent les atrophies villositaires en 4 groupes qui se rapprochent en fait de ceux de Roy-Choudury :

— Groupe 0 de référence : la hauteur villositaire moyenne est de 300 à 500 microns.

— Groupe I : il correspond à une atrophie modérée; la hauteur villositaire est de 300 à 350 microns.

— Groupe II : la hauteur villositaire est réduite à 150-300 microns; ce groupe correspond aux atrophies villositaires partielles.

— Groupe III : répond à une atrophie villositaire subtotale (hauteur villositaire inférieure à 150 microns).

2) Problèmes diagnostiques posés par les atrophies villositaires

Pour interpréter correctement les lésions de la muqueuse jéjunale sur les pièces biopsiques, il convient de respecter une technique rigoureuse lors du prélèvement et de l'étalement de la coupe qui doit être parallèle au grand axe des villosités. Les artéfacts sont dus à une mauvaise section : soit coupe perpendiculaire au grand axe, les glandes sont coupées transversalement, on ne voit aucune villosité, soit coupe oblique également ininterprétable (Monges (123).

L'atrophie villositaire est définie comme une réduction anatomique de la surface épithéliale d'absorption; la hauteur villositaire

moyenne déterminée sur un grand nombre de villosités bien orientées apparaît comme un bon paramètre de mesure de l'atrophie. Aussi Matuchansky et Coll. (117) dans leur étude portant sur l'atrophie villositaire incomplète du grêle, distinguent 2 types de subatrophie :

— *l'atrophie villositaire partielle* (hauteur villositaire comprise entre 150 et 300 microns) qui s'accompagne d'une réduction modérée mais significative de la hauteur totale de la muqueuse (subatrophie vraie de la muqueuse) ; il n'y a pas d'hypertrophie compensatrice des cryptes. La hauteur des cellules épithéliales de surface est plus petite (32 microns) que celle des témoins (45 microns) mais il n' y a pas d'altération quantitative du revêtement épithélial.

— *l'atrophie villositaire subtotale* (hauteur villositaire inférieure à 150 microns) : elle comporte une augmentation significative de la hauteur des cryptes expliquant la chute du rapport hauteur villositaire/hauteur totale; la hauteur muqueuse totale est peu diminuée (pas d'atrophie vraie de la muqueuse), les altérations morphologiques sont rares.

Tout se passe comme si la réduction de hauteur des villosités devait atteindre un seuil pour déclencher la réaction compensatrice « anti atrophique » des cryptes; il est possible que celle-ci soit liée non seulement à l'intensité mais aussi à l'étendue de l'atrophie.

Chapitre IV

EXPLORATION BIOLOGIQUE DES SYNDROMES DE MALABSORPTION

Il convient avant tout de réserver le terme de malabsorption aux troubles de l'absorption dont le siège est la paroi intestinale. On peut l'opposer à la maldigestion dont la traduction peut être similaire mais qui est due à une viciation des sécrétions gastriques, biliaires ou pancréatiques.

Les examens qui visent à confirmer sur le plan biologique le syndrome de malabsorption suspecté cliniquement par une diarrhée chronique ou un syndrome carentiel, sont nombreux et souvent complexes.

1. BILAN STANDART

Il permet d'affirmer le retentissement biologique du syndrome de malabsorption :

— FN, VS, Fer sérique.
— Bilan électrolytique sanguin et urinaire.
— Calcémie.
— Glycémie.
— Protides, électrophorèse.
— Bilan hépatique.

2) EXAMEN COPROLOGIQUE

— Il renseigne sur le poids des selles par 24 heures, souvent supérieur à 500 g en cas de malabsorption.

— Il apporte des données qualitatives : présence de lipides et créatorrhée.

— Il prouve l'existence de phénomènes de fermentation et de putréfaction associés.

3. DOSAGE DES GRAISSES DANS LES SELLES

Ce dosage doit être effectué sous régime comportant une quantité constante de lipides (70 g/24 h) et reporté sur 3 jours. Normalement il y a moins de 5 g de lipides par 24 heures.

4. EXPLORATION DE L'ABSORPTION DU GLUCOSE

— Hyperglycémie provoquée par voie orale : en cas de malabsorption, la courbe est plate et la flèche inférieure à 0,30 g.

— Epreuve au D xylose : (25 g de D xylose dissous dans 500 cc d'eau) ; l'élimination urinaire est d'environ 5 g, 5 heures après l'absorption. En cas de malabsorption, ce chiffre est inférieur à 2,5 g.

Cette épreuve nécessite un bon fonctionnement rénal et l'absence de maladies hépatiques.

— Epreuve de charge au lactose.

5. — L'existence d'une ENTEROPATHIE EXSUDATIVE associée ou isolée doit être recherchée par le test à la PVP marquée; après injection IV, la radio activité fécale doit être normalement inférieure à 1 % de la radio activité injectée.

6. — L'EXPLORATION SELECTIVE de l'absorption de certaines substances nécessite des tests spécifiques :

— test de Schilling pour la vit. B12,
— dosage du Figlu dans les urines pour l'acide folique,
— bilan phospho-calcique.

Chapitre V

CLASSIFICATION DES ETIOLOGIES DES SYNDROMES DE MALABSORPTION

I. — MALABSORPTION D'ORIGINE INTRA-LUMINALE

1) Gastrectomies.
2) Maladies du pancréas exocrine.
3) Maladies hépato-biliaires.
4) Pathologie bactérienne : anse borgne, diverticules.
5) Pathologie iatrogène.
6) Pathologie parasitaire : lambliases, ankylostomiases, histoplasmoses.

II. — MALABSORPTIONS D'ORIGINE INTESTINALE PROPREMENT DITE

1) *Réductions macroscopiques de la surface d'absorption :*

a) Résections chirurgicales de l'intestin grêle.
b) Fistules gastro-jéjuno-coliques.

2) *Atteintes de l' « entérocyte » :*

a) Atteintes spécifiques (déficits enzymatiques) :
— déficit en disaccharidase;
— maladie d'Imerslund;
— abéta-lipoprotéimie (acanthocytose);
— maladie congénitale de la méthionine;
— maladie de Hartnup.
b) Atrophies villositaires :
— totales et primitives : entéropathie au gluten;

— partielles et secondaires : maladies locales et générales (tumeurs, parasitoses, inflammations, troubles métaboliques).

3) *Atteintes de l' « entéroblaste » :*

a) Chimiothérapie (antimitotiques).
b) Etats de dénutrition (Kwashiorkor).
c) Radiothérapie.

4) *Atteintes du chorion :*

a) Tumeurs, lymphosarcomes et réticulosarcomes.
b) Déficits immunitaires.
c) Maladie de Whipple.

5) *Atteintes de la musculeuse :*

Diarrhées motrices (cancer médullaire de la thyroïde, hyperthyroïdie).

6) *Atteintes vasculaires :*

a) Artérites.
b) Hypertension veineuse (hypertension portale, Budd Chiari).
c) Anomalies lymphatiques : lymphangiectasies,
— primitives et congénitales,
— secondaires et d'étiologie principalement tumorale.

P.S. — Ce tableau n'a que la valeur d'un schéma, il simplifie la réalité puisque bien souvent une même cause peut entraîner des altérations intéressant plusieurs étages de la muqueuse intestinale.

Deuxième partie

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Chapitre I

ATROPHIES VILLOSITAIRES ET LYMPHO-RETICULOSARCOMES DU GRELE

Observation n° 1. — Madame Sim... Marie, 62 ans, est hospitalisée pour la première fois dans le service en juin 1968 pour le bilan d'une diarrhée chronique.

Parmi les antécédents de cette malade, on relève essentiellement l'existence d'un mal de Pott cervical découvert en novembre 1965 et traité par antibiotiques spécifiques durant 20 mois.

C'est au cours de cet épisode bacillaire qu'apparaissent les premiers troubles digestifs avec une diarrhée graisseuse et des vomissements; l'aggravation du tableau clinique qui se complique d'une altération importante de l'état général et de crises de tétanie, motive l'hospitalisation dans le service pour bilan complémentaire.

A l'entrée, la malade est très asthénique, amaigrie (elle pèse 42 kg); le syndrome diarrhéique persiste, il est fait de l'émission journalière de 4 à 5 selles graisseuses, non sanglantes; l'examen clinique est strictement négatif.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

G.R. : 3 700 000.

G.B. : 5 800, la numération est normale.

Valeur globulaire : 1,08.

Vitesse de sédimentation : 90 mm à la 1re heure, 109 mm à la 2e heure.

Glycémie et azotémie sont normales.

Bilan hépatique dans les limites de la normale mais avec un taux de rétention de la B.S.P. à 20 % et un taux de prothrombine à 87 %

Fer sérique : 68 gamma pour cent ml.

Bilan électrolytique sanguin perturbé avec notamment une kaliémie à 2,8 meq/l.

Calcémie : 70 mg/l.

Protides totaux : 60 puis 47 g/l.
Electrophorèse et immuncelctrophorèse sont normales.

On est alors orienté vers un syndrome de malabsorption qui va être confirmé par :

— le test au D xylose : xylosurie des 5 heures à 2,45 g.

— l'examen chimique des selles qui montre une stéatorrhée massive à 12 g/24 h. Enfin, la biopsie jéjunale (n° 34157) révèle « la disparition totale des villosités avec une importante exagération de l'infiltration cellulaire inflammatoire du chorion et en profondeur, et des altérations dégénératives des formations glandulaires. »

Toute une série d'examens ont été entrepris afin de rechercher une affection inflammatoire, parasitaire ou tumorale : ainsi, les divers examens parasitologiques des selles sont toujours restés négatifs; la rectoscopie avec biopsie n'a pas permis de mettre en évidence de lésion; de même le bilan radiologique digestif comprenant un transit gastro-duodénal, un lavement baryté et une artériographie bisélective du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure.

Enfin, le myélogramme, la lymphographie, la biopsie d'un ganglion et les coprocultures avec recherche de BK n'ont apporté aucun argument supplémentaire.

Plusieurs hypothèses sont alors évoquées :

— celle d'une maladie coeliaque : un test thérapeutique avec régime sans gluten est entrepris mais sans succès. La biopsie jéjunale (n° 35886) confirme la même infiltration du chorion avec effacement de la structure villositaire.

— celle d'une jéjunite infectieuse qui semble être confirmée par la spectaculaire régression de la diarrhée sous traitement antibiotique par la néomycine à la dose de 1,50 g par jour.

La malade étant ainsi améliorée, quitte le service en août 68 pour être dirigée vers une maison de repos.

Elle revient un mois plus tard en raison de la réapparition de la diarrhée. Le tableau clinique ne s'est guère modifié par rapport à la première hospitalisation. Une nouvelle biopsie permet de constater une infiltration inflammatoire du chorion jéjunal avec leucocytose et plasmocytose; le chorion tuméfié efface en partie les villosités, le nombre des cellules caliciformes est fortement augmenté dans les culs-de-sac.

On met en route un traitement antibacillaire d'épreuve par streptomycine et rimifon et ceci en raison des antécédents : ce traitement n'entraînant aucune amélioration, est abandonné au bout d'un mois pour être remplacé par une antibiothérapie non spécifique (hexacycline) qui elle aussi sera un échec. L'état clinique de la malade

est alors très précaire, elle pèse 40 kg, la diarrhée persiste avec 9 à 10 selles par jour. Une nouvelle biopsie jéjunale montre les mêmes anomalies histologiques.

Après essai thérapeutique par les corticoïdes (30 mg/j de solupred) sous couverture antibacillaire, on reprend le régime sans gluten : l'amélioration est alors spectaculaire, la diarrhée régresse; cette rémission sera hélas transitoire; l'hospitalisation est interrompue pour des raisons psychologiques le 28-3-69.

A sa sortie, l'état général reste stationnaire, le bilan clinique et biologique sont en faveur d'une malabsorption par atrophie villositaire, malabsorption qui est d'ailleurs confirmée par le test de Schilling très pathologique (1,76 % seulement de vitamine B12 marquée sont excrétés dans les urines). La malade retourne en maison de repos où elle suit un traitement corticoïde (dépomédrol : 50 mg tous les 10 j) sous couverture antibacillaire (rimifon 450 mg) : ce traitement semble entraîner une amélioration de la diarrhée ainsi qu'une régénération partielle des villosités (n° 60 558).

Cependant, en octobre 69, survient une nouvelle reprise diarrhéique à la suite d'un épisode grippal : la malade est de nouveau admise dans le service. Le nouveau bilan biologique est sensiblement identique aux précédents :

— Calcémie : 80 mg/l.

— Protides totaux : 59 g/l dont 36,1 % d'albumine.

Globulines : alpha 1 : 10 %; alpha 2 : 12,8 %; béta : 14,8 %; gamma : 26,2 %.

— A l'immunoélectrophorèse : légère hypommaglobulinémie globale; les gamma A et les gamma M sont normales.

L'immunoélectrophorèse pratiquée sur la muqueuse du grêle montre par contre une diminution des 1 g A de 50 % par rapport à la normale, les Ig M sont abaissées de 20 %.

— Fer sérique : 34 gamma/100 ml.

— Test au D xylose : 2,97 g.

Une nouvelle artériographie sélective de l'artère mésentérique supérieure montre un léger ralentissement circulatoire avec stase veineuse.

Au terme de l'hospitalisation, le problème étiologique reste entier. On arrive cependant à équilibrer la diarrhée en augmentant les doses de corticoïdes (200 mg de dépomédrol tous les 10 jours). Depuis sa sortie en janvier 1970, la malade est suivie à la consultation, l'état clinique ne semble pas se modifier.

Au mois de mai, elle est rehospitalisée pour un nouveau bilan : l'état général est devenu très précaire aboutissant à une cachexie

(la malade pèse 36 kg). Les selles bien que toujours abondantes (300 à 400 g par 24 h) sont peu liquides; le bilan biologique est sensiblement le même avec un hypoprotidémie et une hypocalcémie marquées. Il existe une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse, dont l'étude fractionnée montre un taux de gamma G à 224 % de la normale cependant que les gamma A et les gamma N sont respectivement à un taux de 136 et de 80 % de la normale.

Au bout de quelques jours d'hospitalisation survient un fait clinique nouveau avec l'apparition d'une adénopathie cervicale gauche puis quelque temps après un épanchement pleural du côté gauche. La biopsie ganglionnaire (n° 72 585) va fournir le diagnostic : « disparition de la structure folliculaire remplacée par une prolifération monotone de cellules volumineuses de type réticulaire présentant des signes cytologiques de malignité ». La ponction pleurale montrera la même prolifération anarchique de cellules réticulaires.

La malade est mise alors sous traitement antimitotique dès le mois de juin : endoxan 200 mg tous les 2 jours, en association à partir du mois d'août au natulan : 3 comprimés par jour. L'évolution sera cependant rapidement défavorable avec l'aggravation de la diarrhée et tendance au collapsus et la survenue d'une aplasie médullaire.

A l'autopsie, il existe des infiltrats blanchâtres multiples au niveau du foie, du poumon et au niveau de la muqueuse gastrique et intestinale où ils prennent un aspect nodulaire; le colon semble respecté. On note en outre deux nodules de 3 cm de diamètre, blancs, bien limités dans le lobe supérieur du poumon gauche et un nodule métastatique dans le Pôle supérieur de la rate; il n'y a pas d'adénopathie ni d'amylose secondaire.

Conclusion : Atrophie villositaire au stade III avec syndrome clinique et biologique de malabsorption amélioré de façon transitoire par le régime sans gluten et surtout par les corticoïdes. Cette atrophie a précédé de 3 ans la découverte d'un réticulosarcome.

Observation n° 2. — Mademoiselle Coelia Ort..., 22 ans, est admise dans le service au mois de novembre 1965 pour le bilan d'une diarrhée chronique.

Aucun antécédent pathologique n'est à signaler chez cette malade jusqu'en 1962, date d'apparition de la maladie actuelle. Il s'agit d'une diarrhée faite de 5 à 6 selles par jour, liquides, non sanglantes, d'apparence souvent graisseuse, et qui s'accompagne d'un amaigrissement important et de troubles gynécologiques à type d'aménorrhée. Le tableau évolue ainsi depuis 3 ans lorsque la malade est hospitalisée en novembre 1965.

A l'entrée on est frappé par l'altération importante de l'état général : amaigrissement de plus de 10 kg depuis le début de la maladie, asthénie. L'examen clinique se révèle négatif, tout au plus existe-t-il une légère hépato-splénomégalie ainsi qu'une sensibilité anormale du cadre colique.

Au point de vue biologique :

GR : 4 200 000.
GB : 5 600, numération globulaire normale.
Vitesse de sédimentation : 84 mm à la 1re heure, 111 à la 2e heure.
Glycémie, azotémie, bilan hépatique sont normaux.

Devant la constatation d'une stéatorrhée macroscopique, on évoque un syndrome de malabsorption; divers examens viendront confirmer ce diagnostic notamment :

— La coprologie fonctionnelle : il existe en effet une stéatorrhée de l'ordre de 16 g/24 h à l'examen chimique des selles.
— La biopsie jéjunale (n° 23 348) : « le chorion jéjunal est épaissi par une infiltration inflammatoire chronique, abondante, leucocytaire et histio-plasmocytaire qui tend à effacer les franges et donne à la muqueuse une surface peu villeuse. De nombreux plasmocytes pénètrent dans les bordures épithéliales des glandes; celles-ci sont épaissies, riches en mitoses de régénération. »

Divers examens à la recherche d'une étiologie sont alors pratiqués :

— Les recherches répétées de BK dans les selles sont négatives.
— De même l'examen parasitologique des selles.
— Le myélogramme est normal.
— Le transit gastro-duodénal et le transit baryté du grêle permetent d'éliminer une lésion organique.
— C'est la rectoscopie (3-11-65) qui va orienter le diagnostic en montrant à la biopsie « un chorion rectal épaissi, tuméfié par une infiltration lymphoplasmocytaire diffuse, en nappe dense, qui en profondeur pénètre dans la muscularis et en surface s'étend jusqu'au plan superficiel. Les glandes sont hypotrophiques, la bordure épithéliale a complètement disparu en surface; il est possible qu'il s'agisse d'un lymphome du rectum ».

Quelques jours plus tard, à sa demande, la malade quitte le service pour retourner dans sa famille. Le diagnostic de sortie est celui de stéatorrhée idiopathique, avec cependant forte suspicion de lymphosarcome digestif dont la localisation sur le grêle n'a pu être mise en évidence.

Nous apprenons quelque temps après par son médecin, que devant l'altération intense de l'état général, la malade est hospitalisée dans un autre service et y décède dans un tableau de cachexie et de dénutrition intenses.

La vérification nécropsique confirme le diagnostic de lymphosarcome du grêle.

Conclusion : Atrophie villositaire (stade II) avec malabsorption clinique et biologique et entrant dans le cadre d'un lymphosarcome digestif.

Observation n° 3. — C'est en janvier 1970 que Madame Lab... Clémence est vue pour la première fois dans le service.

Il s'agit d'une malade de 44 ans, sans antécédents hormis une appendicectomie à l'âge de 17 ans, dont l'état général s'altère depuis le début de l'année. La découverte d'une hépatomégalie associée à une éosinophilie sanguine à 18 % et la présence de douves à l'examen parasitologique des selles, fait porter au médecin traitant le diagnostic de distomatose. Or, quelque temps après, apparaît une ascite qui devient progressivement très importante; la malade est alors hospitalisée le 16-1-70 pour bilan complémentaire.

A l'entrée, la malade est asthénique, anorexique; l'examen confirme la présence d'une hépatomégalie considérable et d'une ascite, la rate est de volume normal, il n'y a pas d'adénopathies périphériques ni de troubles dans le transit digestif.

Au point de vue biologique :

GR : 4 400 000.

GB : 8 600 dont : 72 % de polynucléaires neutrophiles, 15 % d'éosinophiles, 6 % de lymphocytes, 7 % de monocytes.

Vitesse de sédimentation : 65 mm à la 1re heure, 105 à la 2e heure.

Glycémie et azotémie normales.

Protides : 64 g/l dont 41 % d'albumine.

Globulines : alpha 1 : 7,3 %; alpha 2 : 13,4 %; béta : 15,4 % gamma : 22,9 %.

Calcémie : 95 mg/l.

Taux de prothrombine : 100 %.

BSP : 15 % à la 45e mn.

La ponction de cette ascite ramène un liquide hématique contenant des cellules de la séreuse péritonéale mais qui ne paraissent pas suspectes.

La laparoscopie montre un gros foie pâle, remanié en surface mais sans nodule suspect; il existe une hypertrophie de l'épiloon avec dépôts graisseux par franges allant jusqu'au péritoine pariétal. La biopsie péritonéale met en évidence une prolifération homogène de cellules à noyau volumineux, d'aspect lymphoblastique. Cette infiltration est également retrouvée au niveau du foie, du rectum, de

l'estomac, ainsi qu'au niveau des ganglions rétropéritonéaux à la hauteur de L1-L2 comme semble en témoigner la lymphographie.

Biopsie jéjunale (n° 68 270) : « la lésion essentielle ne siège pas dans les villosités modérément atrophiques et riches en cellules à gobelets, mais dans le chorion massivement infiltré par des éléments mononucléés de type lymphocytaires avec des plasmocytes en proportion réduite ».

L'exploration dynamique du grêle ne montre pas de malabsorption comme en témoignent :

— l'épreuve à la polyvinylpyrrolidone marquée puisque on ne retrouve que 0,05 % de la quantité ingérée dans les selles.
— le test de Schilling avec 15 % de vitamines B12 marquée dans les urines.
— le test au D xylose : 5 g au bout de 5 heures.
— l'hyperglycémie provoquée est subnormale avec une glycémie de base à 1,25 g et une flèche à 2,20 g.

Le transit du grêle ne signale pas de lésion radio-visible, tout au plus existe-t-il un aspect dit de « grêle fonctionnel ».

Signalons enfin l'absence de parasitose intestinale.

La malade a reçu un traitement associant oncovin, endoxan et solumédrol : l'état général s'est progressivement amélioré, l'ascite s'est asséchée, l'hépatomégalie a régressé.

Elle est depuis sa sortie suivie régulièrement à la consultation : le bilan reste favorable.

Conclusion : Atrophie villositaire entrant dans le cadre d'un lymphosarcome lymphoblastique sans syndrome de malabsorption clinique ou biologique.

Commentaires :

Voici donc 2 observations (obs. 1 et 2) de malades présentant respectivement un lymphosarcome et un réticulosarcome accompagnés de syndrome de malabsorption digestive; la biopsie jéjunale pratiquée chez ces deux malades montre :

— dans le cas du lymphosarcome, une atrophie villositaire modérée et surtout une infiltration du chorion par des cellules lymphocytaires.
— dans le cas du réticulosarcome, il existe par contre une atrophie villositaire intense et complète ainsi qu'une infiltration impor-

tante du chorion par des éléments leucocytaires et plasmocytaires. Cette atrophie a précédé de 3 ans la découverte du réticulosarsome.

De ces observations on peut rapprocher un cas de lymphosarcomatose digestive (Obs. 3) sans syndrome de malabsorption clinique et biologique et accompagnée d'une atrophie villositaire modérée et surtout d'une infiltration du chorion par des éléments mononucléés de type lymphocytaire.

Par ailleurs en 1965, Gadrat et Coll. (65) ont publié une observation de stéatorrhée révélatrice d'un réticulo-endothéliosarcome atteignant le rectum, le colon, la terminaison du grêle et les ganglions mésentériques.

Avant d'étudier les rapports entre atrophies et tumeurs du grêle, il importe de préciser la fréquence réelle de ces dernières. Selon Ewing (54) 3 % seulement de toutes les tumeurs malignes du tube digestif sont localisées au grêle et dans une étude de 528 cas rapportés par Abu-Haydar (1), 215 interessent le duodénum, 172 le jéjunum, 99 l'iléon tandis que 42 n'ont pu être précisés topographiquement. Le pourcentage d'épithéliomas du grêle découverts à l'autopsie varie entre 0,05 et 0,5 %. En ce qui concerne les « sarcomes », 361 observations ont été rapportées jusqu'en 1941 par Frank et Coll. (61) et le pourcentage de découverte demeure assez faible puisqu'il est de 0,03 % soit 38 cas sur 117 357 observations chirurgicales et nécropsiques. La distribution topographique des 429 cas colligés par Abu-Haydar (1) est la suivante : 37 au niveau du duodénum, 103 au niveau du jéjunum, 201 au niveau de l'iléon et 80 non définis. Ceci rejoint les statistiques de Spence et Ritchie (150) : dans le duodénum, presque toutes les lésions malignes sont des épithéliomas, dans le jéjunum, épithéliomas et léiomyosarcomes se voient avec une fréquence égale tandis que les lymphomes sont rares, mais au niveau de l'iléon ces derniers prédominent.

1. — Atrophies villositaires et tumeurs malignes du grêle :

L'association d'un syndrome de malabsorption et d'un lymphome malin a été décrite pour la première fois par Golden (67) en 1936 puis en 1937 par Fairlay et Mackie (55). Récemment de nouvelles observations ont été rapportées en 1966 par Eidelman, Parkins et Rubin (51) et en 1967 par Harris, Cooke, Thompson et Waterhouse (76) ; au total une centaine de cas ont été publiés jusqu'à présent dont la moitié environ a été rattachée à un réticulosarcome.

Certains auteurs considèrent l'atrophie villositaire comme prédisposant au développement d'une « tumeur maligne ». Ainsi en 1961 Girwood (66) sur 24 malades atteints de sprue idiopathique, signale

3 tumeurs malignes du grêle. Gough (68) en 1962 note l'apparition d'un réticulosarcome intestinal chez un malade traité pour stéatorrhée idiopathique. Roy-Choudry (134) sur les 67 décès de sa série de 100 maladies coeliaques, constate que la moitié est due à une affection maligne digestive, une réticulopathie le plus souvent. En 1967, Harris (76) dans un rapport portant sur 202 patients atteints de maladie coeliaque ou de stéatorrhée idiopathique, note une cancérisation secondaire chez 31 d'entre eux dont 14 lymphomes et 13 carcinomes. Enfin tout récemment en 1969, Spence et Ritchie (150) ont publié 4 observations dans lesquelles les rapports entre lymphome et statorrhée idiopathique paraissent évidents. Pour ces auteurs les lymphomes associés à la stéatorrhée sont situés principalement dans le jéjunum et ce sont des réticulosarcomes ou des sarcomes d'Hodgkin.

A partir de ces constatations, plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer cette « dégénérescence » :

1) Par analogie à l'atrophie gastrique de la maladie de Biermer par exemple, on peut concevoir que l'atrophie villositaire constituerait un état précancéreux. Caroli (22), Roy-Choudury (134).

2) Un mécanisme immunologique pourrait intervenir à la suite de l'absorption anormale par la muqueuse intestinale atrophiée de macromolécules antigénitiques : ainsi Caroli (22) cite le cas d'un malade atteint de réticulogranulome polymorphe associé à une malabsorption clinique et biologique et avec de nombreux éosinophiles dans le chorion iléal.

3) Un déficit chronique en fer a été suspecté par Naiman (125) au cours de nombreuses altérations de la muqueuse du grêle; ce déficit qui est retrouvé à l'origine de certaines dégénérescences œsophagiennes, peut-il être incriminé en matière de pathologie intestinale ?

4) Enfin pour Caroli (22) l'hyperplasie lymphocytaire chronique de l'entéropathie serait la base du développement de la malignité; cependant celle-ci ne se limite pas aux lignées purement lymphoréticulaires. Il est également possible que l'entéropathie soit responsable d'une double malignité lymphomateuse et épithéliomateuse : la coexistence d'un lymphome et d'un cancer a été en effet signalée par de nombreux auteurs; Caroli (22) cite le cas d'un réticulosarcome associé à un épithélioma glandulaire métastasié. D'après des résultats autopsiques, l'incidence d'une autre néoplasie au cours d'un lymphome serait de 6 à 9 %.

L'ensemble des observations précédentes est donc en faveur du rôle précancéreux de l'atrophie villositaire s'inscrivant dans le cadre d'une maladie coeliaque ou d'une sprue idiopathique. Le régime sans gluten n'est d'ailleurs pas pour tous les auteurs un élément

formel pour différencier les deux maladies, ainsi Best et Cook (15) ont rapporté des observations de lymphomes améliorés de façon transitoire et imcomplète, sur le plan clinique et biologique, par le régime sans gluten.

A l'opposé d'autres auteurs ont toujours considéré que le syndrome de malabsorption s'inscrivait dans le cadre de la maladie lymphomateuse : c'est le cas de Creamer (36), de Fairlay et Mackie (55), de Hindle (84) et de Sleisenberg (148). Cette opinion classique a été récemment reprise par O'B. Hourihane et Weir (87) à propos de deux malades décédés des suites de leur malabsorption et dont l'autopsie révèle la présence au niveau de la muqueuse intestinale d'agrégats lymphomateux ulcérés. Pour ces auteurs, la présence de multiples ulcérations intestinales, l'absence de maladie coeliaque préexistente, l'inefficacité du régime sans gluten sont les critères en faveur d'une malabsorption par lymphome intestinal, responsable par ailleur d'une atrophie villositaire sévère. Cependant tous les auteurs ne sont pas aussi affirmatifs : Huntington et Coll. (88) rapportant le cas d'un syndrome de malabsorption associé à un réticulosarcome, pensent que si le lymphome est responsable dans la majorité des cas de la stéatorrhée, la diarrhée peut être considérée comme un état prélymphomateux surtout si elle est améliorée par le régime sans gluten. Enfin Shreeve et Coll. (147) dans une étude portant sur 4 malades présentant une stéatorrhée associée à un lymphome abdominal, classent ces observations en 3 catégories :

— Les malades ayant présenté dans leur enfance une maladie coeliaque qui récidive à l'âge adulte. Il s'agit du groupe I dans lequel les rapports entre maladie coeliaque et lymphome paraissent certains.

— Ceux qui, initialement sensibles au régime sans gluten, développent au bout de 4 à 5 ans un lymphome : groupe II; les rapports entre lymphome et maladie coeliaque sont possibles.

— Enfin les sujets chez lesquels la symptomatologie du lymphome se manifeste initialement par des doulours abdominales ou une perforation intestinale et se complète par une stéatorrhée : il s'agit du groupe III dans lequel il n'y a vraisemblablement aucune relation entre lymphome et maladie coeliaque. Cette stéatorrhée semble cependant rare au cours des atteintes lymphomateuses : la statistique de Rosenberg, Diamond, Jascowitz et Craver (133) portant sur 1 260 lymphomes ne signale de localisation gastro-intestinale que dans 4,6 % des cas au cours desquels ils ne retrouvent pas de stéatorrhée. Ce sont également les conclusions de Parker et Jackson (127) qui mentionnent en outre une proportion de maladie de Hodgkin égale à 20 %.

Une conclusion se dégage de cet ensemble d'opinions parfois contradictoires : tous les cas de stéatorrhée idiopathique doivent

être suivis pendant de nombreuses années et on peut être amené sur des données cliniques, biologiques ou lymphographiques à proposer une exploration abdominale précoce dans le but d'orienter efficacement la thérapeutique. Bien que difficilement explicables, les relations entre atrophie villositaire et tumeurs malignes doivent être prises en considération.

En ce qui concerne nos observations, nous pouvont dire que :

— Dans le cas de M^me^ Sim... le syndrome de malabsorption a précédé de 3 ans l'apparition du réticulosarcome et a été amélioré de façon extrêmement transitoire par le régime sans gluten. Cette observation peut être classée dans le groupe II de Shreeve.

— Dans le cas de M^lle^ Ort... le syndrome de malabsorption s'est accompagné dès sa découverte d'une infiltration intense de la muqueuse du grêle et du rectum par des éléments de type lymphocytaire. Nous pouvons la classer dans le groupe III de Shreeve; c'est également le cas de M^me^ Lab... ainsi que de l'observation publiée par Gadrat et Coll. en 1965.

2. — Atrophies villositaires et tumeurs malignes extra-digestives :

La malabsorption avec atrophie villositaire a été pour certains auteurs présentée comme la conséquence d'une tumeur maligne extra-digestive au même titre que d'autres manifestations paranéoplasiques. Ainsi en 1964 Creamer (36) relève 4 cas d'atrophie villositaire chez 9 cancéreux; dans un seul cas, la tumeur était intestinale. Loehry et Creamer (107) en 1965, étudiant la muqueuse intestinale de 40 malades décédés de tumeurs extra-intestinales, signalent que si les muqueuses duodénale et jéjunale sont normales respectivement dans 18 et 30 cas, il existe dans les autres observations une atrophie villositaire et une activité mitotique réduite. Les constatations de Deller (41) sont à peu près identiques et Dymock et Coll. (50) rapportent l'existence d'une stéatorrhée 5 fois sur 13, un test au D xylose perturbé 12 fois sur 24 et une atrophie villositaire partielle ou totale chez 8 sujets explorés.

De nombreuses critiques ont été cependant adressées aux observations précédentes : Klipstein et Smarth (99) à propos de 24 malades présentant un cancer extra-digestif, rapportent, en effet, l'absence pratiquement constante de stéatorrhée, de perturbations du test au D xylose et de troubles de l'absorption de la vitamine B12 tandis que sur 18 biopsies jéjunales, la lésion la plus importante est représentée par une atrophie minime des villosités chez 3 malades seulement. Fisher (57) sur 79 cancéreux testés note une augmentation dans l'élimination urinaire du lactose dans 84 % des cas. Enfin Berndt (12) malgré la répétition des biopsies portant sur 50 malades atteints de cancer bronchique n'a jamais pu mettre

en évidence d'atrophie villositaire. Selon cet auteur les perturbations du métabolisme de l'acide folique observées au cours des cancers pourraient être la conséquence d'une augmentation du métabolisme au sein de la tumeur tandis que les troubles de l'absorption seraient le reflet d'une intolérance à la chimiothérapie antimitotique.

En conclusion il paraît difficile de prendre une position nettement définie en matière de cancer et d'atrophie villositaire; il est certain que des manifestations cutanées paranéoplasiques ont été rapportées par différents auteurs, en particulier Bazex et Coll. (8) en 1966 et de même on pourrait envisager une éventuelle atteinte de la muqueuse digestive. Cependant aucune certitude ne peut être dégagée actuellement ainsi qu'en témoignent les rapports de Klipstein (99), de Berndt (12) et de Fisher (57).

Chapitre II

ATROPHIES VILLOSITAIRES ET HYPO GAMMAGLOBULINEMIES

Observation n° 4. — Madame Lac... Germaine, âgée de 47 ans, est hospitalisée dans le service en octobre 1969 pour le bilan d'une diarrhée chronique associée à une altération de l'état général.

Dans les antécédents, on ne note que l'existence de bronchites fréquentes depuis 4 à 5 ans.

La maladie actuelle débute en juillet 69 par un syndrome diarrhéique fait de 4-5 selles liquides sans stéatorrhée et accompagné de troubles dyspepsiques et d'une altération rapide de l'état général puisque la perte de poids atteint 10 kg en un mois.

Bientôt apparaissent des œdèmes des membres inférieurs et une anémie; après traitement symptomatique administré à l'hôpital de Cahors, la malade est admise dans le service.

A l'entrée, on remarque chez cette malade très amaigrie (elle ne pèse que 36 kg) la présence d'un hippocratisme digital que l'on rattachera à des bronchiectasies de la base gauche, de discrets œdèmes des membres inférieurs et d'une diarrhée faite de selles liquides non homogènes, de 450 g par jour environ.

Plusieurs éléments orientent vers un syndrome de malabsorption :

— Le poids des selles avec une teneur en eau supérieure à 90 %.

— La formule sanguine : GR : 4 400 000; VG : 0,57; Réticulocytes : 35 000.

— La vitesse de sédimentation : 20 mm à la 1re heure, 40 mm à la 2e.

— Le fer sérique : 25 gamma/100 ml.

— La calcémie : 70 mg/l; il existe d'ailleurs une tétanie latente évoquée devant un signe de Chvosteck et confirmée par l'électromyogramme.

— L'hypoprotidémie à 48 g/l dont 62,2 % d'albumine, 6,5 % d'alpha 1, 10 % d'alpha 2, 17 % de béta, 3 % de gamma.

Immunoélectrophorèse : hypogamma globulinémie dont 7 % d'Ig G, 8,2 % d'Ig A et 47 % d'Ig M.

— Le bilan hépatique, le bilan électrolytique, la glycémie et l'azotémie sont à destaux normaux.

Le syndrome de malabsorption est confirmé par :

— Le test au D xylose : 2,50 g.

— Le test de Schilling : 1,03 % de vitamine B12 marquée sont retrouvés dans les urines.

— Le test de Gordon avec une excrétion de PVP marquée de 3,67 %.

— L'existence d'une stéatorrhée : dosage des graisses dans les selles de l'ordre de 5 à 7 g par jour.

— Enfin la biopsie jéjunale (n° 69073) montre : « atrophie villositaire considérable avec des villosités élargies et empâtées; le chorion est massivement infiltré de cellules inflammatoires et en particulier de polynucléaires et de cellules lymphoplasmocytaires. »

Divers examens complémentaires ont permis d'éliminer une origine parasitaire infectieuse ou métabolique. De même, la recherche d'une tumeur du grêle par le T.G.D., le L.B. et l'artériographie sélective de l'artère mésentérique supérieure est restée vaine ainsi que la lymphographie.

Le problème d'une affection immunologique avec hypogammaglobulinémie sélective portant sur les Ig A se pose : il existe en effet une diminution très nette des Ig A à l'immunoélectrophorèse sanguine ainsi que dans la salive. Enfin, l'étude de la muqueuse jéjunale en immunofluorescence, n'a pas montré de cellules à immunoglobuline (Laboratoire d'Immunochimie. Docteur Séligmann, Paris).

Il semble donc que cette agamma A globulinémie soit la cause du syndrome de malabsorption ainsi que de la suppuration bronchique.

Après traitement substitutif par albumine humaine et le régime sans gluten, la diarrhée disparait progressivement, le nombre des selles se réduisant à une par jour; l'état général s'améliore, les œdèmes fondent.

La malade est revue en consultation trois après sa sortie : l'état clinique est satisfaisant, il n'y a plus de signes de malabsorption biologique, l'immunoélectrophorèse reste bien entendue inchangée.

Enfin la muqueuse jéjunale (n° 69 073) montre des signes de réparation; il persiste encore une certain degré d'atrophie avec des

villosités basses et élargies mais on assiste à un nettoyage important de l'inflammation du chorion.

Conclusion : Atrophie villositaire au stade II, entrant dans le cadre d'une hypogamma globulinémie sélective portant sur les Ig A et bien améliorée par le régime sans gluten. Ce résultat pose le problème des rapports entre cette atrophie avec hypogamma globulinémie et l'intolérance au gluten.

Commentaires : ENTEROPATHIES ET HYPOGAMMAGLOBULINEMIES

1. — *Rôle « lymphoïde » de la muqueuse du grêle :*

Considérée jusqu'à ces dernières années comme « l'orpheline de l'intestin », (Brandborg 1969) la lamina propria prend actuellement une importance majeure dans la pathologie du grêle du fait d'une exceptionnelle richesse en cellules appartenant pour la plupart au tissu lymphoïde : ce sont surtout les plasmocytes, les petits lymphocytes mais aussi les follicules lymphoïdes et les théliolymphocytes infiltrant la couche épithéliale. Le rôle des plasmocytes dans l'immunité est actuellement clairement défini : ces cellules synthétisent, stockent et sécrétent les immunoglobulines et des études récentes (Tomasi 1968 (159) ont permis d'individualiser sur des caractères physico-chimiques et immunologiques, plusieurs classes d'immunoglobulines; celles-ci chez l'homme semblent toutes appartenir à l'une ou l'autre des 5 classes Ig G, Ig A, Ig M, Ig D, Ig E, et les tissus lymphoïdes contiennent les principales variétés de plasmocytes, Ig A, Ig M, Ig G, l'abondance relative de chaque reflétant la concentration de la protéine correspondante dans le sérum. Ainsi dans le sang 75 % des immunoglobulines sont des Ig G (1 200 mg/100 ml), 16 % des Ig A (250 mg/100 ml), 9 % des Ig M (150 mg/100 ml) et il y a seulement des traces d'Ig D et d'Ig E (Crabbe 1969 (32). Dans les ganglions lymphatiques et la rate, les plasmocytes Ig G sont également plus nombreux mais au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, il existe une nette prédominance de plasmocytes synthétisant l'Ig A : 350 000 par mm^3 de tissu intersticiel c'est-à-dire 7 fois plus que d'Ig M et 20 fois plus que d'Ig G (Crabbe, Heremans 1966 (34). Aussi comprend-on pourquoi l'Ig A est l'immunoglobuline prédominante des sécrétions gastriques et intestinales qui ressemblent d'ailleurs pour cela aux sécrétions exocrines d'autre origine (larmes, salive, sécrétions bronchiques, colostrum et lait) (Heremans 1968 (78), mais c'est l'intestin qui paraît être dans l'organisme la principale source d'Ig A. Des travaux récents ont permis de distinguer l'Ig A exocrine de son homologue plasmatique : poids molécu-

laire plus élevé et présence d'un déterminant antigénique propre. Ceci permet de représenter la molécule d'Ig A exocrine comme formée de deux molécules d'Ig A « plasmatique », réunies par un polypeptide appelé « secretory piece » ou « transport piece ». Ainsi bien qu'à l'heure actuelle il y ait encore bien des inconnues en ce qui concerne les immunocytes de la muqueuse intestinale :

— origine exacte des plasmocytes intestinaux, rôle précis du lymphocyte : précurseur du plasmocyte ?

— mécanisme de la sécrétion des immunoglobulines, mode de transport de l'Ig A des plasmocytes sous épithéliaux à la lumière intestinale.

— fonction réelle de la « secretory pièce », la muqueuse du grêle apparaît comme un véritable organe lymphoïde (Crabbe 1969 (32). Beaucoup de chemin reste encore à parcourir pour définir plus nettement le rôle du tissu lymphoïde intestinal dans la physiopathologie des muqueuses digestives. Le nombre des hypothèses contraste avec la rareté des certitudes, mais cependant deux faits importants doivent être soulignés :

1) L'apparition du tissu plasmocytaire sous-épithélial est provoquée et stimulée par la présence d'antigènes dans la lumière gastro-intestinale. En effet, d'une part la muqueuse intestinale du nouveau-né ou du foetus est dépourvue de plasmocytes qui apparaissent dans les semaines suivant la naissance (Crabbe 1967 (31) d'autre part les souris axéniques adultes ont un intestin très pauvre en plasmocytes et ce n'est que lorsque ces animaux sont placés dans un environnement septique (Crabbe 1968 (33) que se développent les plasmocytes à Ig A.

2) Il existe dans les secrétions digestives des anticorps dirigés contre certains antigènes présents dans l'intestin et tout récemment, des auteurs ont pu rattacher certaines activités antigène-anticorps à l'Ig A (Berger et Coll. 1967) (11). L'ensemble de ces faits démontre donc le rapport étroit entre la présence d'antigènes dans la lumière du tube digestif et l'apparition de plasmocytes Ig A au niveau de la muqueuse. Ceci paraît rendre solidaires la fonction d'absorption des constituants alimentaires et la protection de l'organisme contre l'invasion des microbes intestinaux.

2. — *Les déficits en immunoglobulines :*

Depuis la description princeps de Bruton (21) en 1959 d'un déficit en gamma globulines chez un enfant, la pathologie des immunoglobulines s'est considérablement élargie et plusieurs classifications ont été proposées :

Pour Seligman 1968 (143), les déficits primaires en immunoglobulines peuvent se répartir en 11 groupes :

— l'agammaglobulinémie du nourrisson liée au sexe;
— l'incapacité de produire une classe d'immunoglobulines, surtout l'Ig A;
— l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant;
— l'hypogammaglobulinémie primitive non liée au sexe;
— l'agammaglobulinémie avec thymome;
— l'hypogammaglobulinémie avec thrombopénie et eczéma;
— l'ataxie-télangectasie;
— la lymphopénie primitive avec hypogammaglobulinémie;
— l'agammaglobulinémie alymphocytaire;
— la lymphopénie avec immunoglobulines normales;
— enfin l'aplasie thymique.

Au risque de révisions ultérieures, Crabbe (32) en 1969 répartie les affections immunitaires en 4 groupes :

— l'agammaglobulinémie Suisse, forme la plus grave associant une hypogammaglobulinémie (immunité humorale) à une alymphocytose (immunité cellulaire).
— l'hypogammaglobulinémie primaire congénitale ou acquise, touchant uniquement l'immunité humorale avec un déficit à des degrés variables des 3 classes principales d'immunoglobulines. Le tissu lymphoïde de la muqueuse intestinale est pauvre en plasmocytes mais les lymphocytes sont présents, parfois même abondants.
— la déficience sélective en Ig A qui n'est pas toujours cliniquement évidente. Les plasmocytes sont présents dans la muqueuse mais les cellules à Ig A sont remplacés par des cellules à Ig M alors que les cellules à Ig G sont rares.
— la maladie des chaines lourdes alpha décrite par Rambaud et Seligman (142). Elle s'oppose aux groupes précédents car elle comporte une prolifération anarchique du tissu lymphoïde intestinal qui synthétise en grandes quantités la chaine lourde alpha; ceci se traduit cliniquement par une stéatorrhée aiguë et grave touchant avec prédilection les races juives et arabes.

Enfin pour Tomasi (159) le déficit en Ig A est le point de départ d'une autre classification :

Déficit isolé en Ig A :

— individus normaux (1 sur 700);
— télangiectasie héréditaire (4 sur 5);
— dysgammaglobulinémie type III;
— certains cas de malabsorption;
— lupus érythémateux disséminé;
— cirrhose du foie;
— maladie de Still;
— otite moyenne récidivante.

Déficit en Ig A combiné à un autre déficit en immunoglobulines :

— agammaglobulinémie;
- congénitale,
- acquise,
primaire,
secondaire (myélome multiple, leucémie, syndrome néphrotique, entéropathie protéinoprive).

— aplasie thymique congénitale;

— dysglobulinémie de type I (diminution des Ig G et Ig A, augmentation des Ig M);

— dysglobulinémie type II (absence d'Ig A et Ig M, Ig G normale).

3. — *Atteinte de la muqueuse du grêle au cours des déficits en gammaglobulines :*

La première observation associant malabsorption et hypogammaglobulinémie a été rapportée par Sanford (139) en 1954 chez une femme de 34 ans qui présentait depuis l'enfance de nombreux épisodes infectieux. Par la suite Forssman et Herner (58) publient en 1965 des déficits en Ig M et Ig A associés à des syndromes de malabsorption tandis qu'un an plus tard Cattan et Coll. (25) rapportent la première observation française de duodéno-jéjunite infectieuse chronique avec atrophie villositaire et carence isolée en Ig A sérique et salivaire. La même année Crabbe et Heremans (34) par des techniques d'immunofluorescence isolent avec certitude l'entité stéatorrhée et déficit en Ig A dans le sérum et l'intestin tandis que Hermans et Coll. (80) signalent au cours de stéatorrhée avec dysgammaglobulinémie l'existence d'images radiologiques correspondant à une hyperplasie nodulaire lymphoïde. Depuis 1966, de nombreuses observations sont venues compléter les premières descriptions; ainsi Hadchouel et Coll. (73) rapportant en 1969 deux nouveaux cas d'entéropathie avec hypogammaglobulinémie, ont retrouvé dans la littérature de ces quatre dernières années 68 observations dont 14 associées à un déficit sélectif en Ig A. La revue générale qu'ont fait ces auteurs permet ainsi de souligner les caractères variables de la diarrhée souvent précédée de surinfections à répétition, s'accompagnant généralement de stéatorrhée, de dysmicrobisme et de lambliase.

Cependant dans le vaste chapitre des statorrhées associées à des hypo ou des agammablobulinémies, Crabbe (32) distingue de façon formelle l'hypogammaglobulinémie primaire congénitale ou acquise, touchant l'immunité humorale et portant sur les trois classes principales d'immunoglobulines et la déficience sélective en Ig A.

Au cours des hypogammaglobulinémies primaires, les troubles intestinaux sont fréquents sous forme de diarrhée de type infectieux ou de stéatorrhée chronique associée fréquemment à des parasitoses

intestinales. Le tissu lymphoïde de la muqueuse intestinale ne diffère pas de celui des ganglions, les plasmocytes sont absents ou rares tandis que le nombre des lymphocytes est normal voire accru. Les follicules lymphoïdes peuvent être aussi hyperplasiés; le syndrome isolé par Hermans et Coll. (79) en 1967 associe un déficit important portant sur les Ig A et les Ig M, plus modéré sur les Ig G, avec des troubles intestinaux à type de diarrhée ou de stéatorrhée avec surinfection par Gardia Lamblia tandis qu'une hyperplasie lymphoïde nodulaire peut se manifester sur les radiographies par des images polypoïdes (Grise (71), Anderson et Coll. (2), Gryboski et Coll. (72), Kirkpatrik et Coll. (97).

SYNDROME DE HERMANS :

Caractères essentiels :

— Hyperplasie nodulaire lymphoïde de la lamina propria.
— Déficit immunitaire portant sur les immunoglobulines A et G et généralement sur les Ig M.
— Déficit en anticorps.
— Fréquence des infections des voies aériennes supérieures et des pneumopathies.
— Syndrome de malabsorption avec stéatorrhée.
— Réactions d'hypersensibilité retardée.

Caractères associés :

— Splénomégalie.
— Hypertrophie amygdalienne.
— Eczéma.
— Anémie pernicieuse.
— Carcinome colique ou gastrique.
— Infestation à Gardia Lamblia.
— Hyperplasie lymphoïde colique.
— Pancréatite aiguë.

Cependant pour Crabbe (32) les villosités duodéno-jéjunales dans les hypogammaglobulinémies globales sont souvent bien formées mais peuvent être parfois effacées par l'œdème du chorion sous-jacent et à un coup d'œil superficiel, l'aspect est alors celui d'une muqueuse de stéatorrhée idiopathique. Les troubles digestifs peuvent être améliorés par l'antibiothérapie mais le régime sans gluten paraît n'avoir aucun effet positif.

A l'opposé de ces atteintes du grêle au cours des hypogammaglobulinémies, Crabbe (32) place la stéatorrhée avec déficit sélectif

en Ig A. Cependant ce dernier n'est pas toujours cliniquement évident et beaucoup de sujets qui en sont porteurs ne présentant pas de troubles intestinaux. Ce sont les examens systématiques qui ont permis de souligner la fréquence relative de ce déficit en Ig A : 1 sur 700 pour Bachmann (6), 1 sur 500 pour Hanson (75). Par ailleurs le dépistage de ces déficits ne peut se faire uniquement sur l'électrophorèse, les autres immunoglobulines en particulier les Ig G étant présentes en concentration normale parfois élevée et camouflant sur le pic des gammaglobulines le déficit en Ig A d'où la nécessité d'une étude immunoélectrophorétique. Ainsi Crabbe (32) a décelé chez 6 malades porteurs de sprue non tropicale une déficience sélective en Ig A; il s'agit de 5 adultes sans histoire clinique de maladie coeliaque infantile et d'un enfant dont les troubles intestinaux remontent à la première année de la vie. Dans tous les cas la muqueuse jéjunale est « plate » avec atrophie villositaire alors que le chorion est abondamment infiltré de plasmocytes dont l'étude immunochimique révèle qu'il s'agit de plasmocytes Ig M, les quelques cellules Ig A présentes réagissent très faiblement avec l'immunosérum. Les cellules à Ig G sont également rares. Sur le plan thérapeutique, la stéotorrhée cède généralement au régime sans gluten. Le caractère primaire de la déficience en Ig A paraît à Crabbe (32) prouvé par les faits suivants :

— absence d'Ig A non seulement dans les muqueuses et sécrétions digestives mais aussi dans les autres sécrétions exocrines (salives, larmes) et dans le sérum.

— persistance de ce déficit après correction de la malabsorption par un régime sans gluten.

— chez les sujets bien portants mais porteurs de la même déficience immunitaire une inversion identique du rapport plasmocytes Ig A/plasmocytes Ig M est retrouvée dans l'intestin.

— enfin dans une observation, la déficience en Ig A est familiale.

Sur le plan physiopathologique des rapports extrêmement intéressants peuvent être évoqués entre la carence en immunoglobulines Ig A liée de manière aussi étroite aux muqueuses digestives normales et la stéatorrhée par insuffisance d'absorption intestinale. La surinfection paraît importante lorsqu'elle est recherchée puisque dans les 2 observations d'Hadchouel et Coll. (73) elle est massive à tous les niveaux. Pour ces auteurs, il est tentant de lui faire jouer un rôle dans la malabsorption d'autant que le dosage des acides biliaires va aussi dans le même sens; il existe en effet un abaissement des taurocholates et une élévation des glycocholates. Hofmann (86) propose comme explication un défaut d'absorption des taurocholates du fait de l'atteinte de la muqueuse d'où une hypersécrétion au niveau du foie et une élévation des glycocholates, ceux-ci étant plus facilement résorbés.

Le problème capital cependant est celui des rapports des stéatorrhées avec déficit en Ig A et de l'entéropathie au gluten. Tout en reconnaissant que la majorité des cas de sprue non tropicale ont des taux élevés d'Ig A dans le sérum et la muqueuse digestive (Hobbs et Hepner 1968 (85), Immonen et Coll. 1966 (90), Rubin et et Coll. 1965 (136), Crabbe (32) pense que la déficience isolée en Ig A est plus fréquente parmi les malades atteints de stéatorrhée induits par le gluten qu'elle ne l'est dans la population normale. Tout récemment Booth (16) a retrouvé sur 150 maladies coeliaques, un déficit sélectif en Ig A dans 3 cas, chiffre significatif par rapport à une population témoin. Pour cet auteur 3 faits bien précis permettent de considérer une pathogénie immunitaire pour la maladie coeliaque :

— l'excès d'immunocytes Ig M dans la muqueuse du grêle;

— l'élévation des immunoglobulines Ig M dans les sécrétions intestinales;

— les anticorps antigliadine appartenant à la classe des immunoglobulines Ig M. L'hypothèse proposée par Booth (16) dans la maladie coeliaque fait du déficit en immunoglobulines Ig A le point de départ des troubles immunologiques, l'infiltration en immunocytes Ig M n'étant alors qu'une réponse compensatrice à l'incapacité fonctionnelle des cellules à Ig A.

Pour revenir à un point de vue plus pratique, il importe de préciser la conduite à tenir devant ces syndromes de malabsorption associés à un déficit immunitaire. Leur recherche implique l'immunoélectrophorèse systématique afin de préciser s'il s'agit d'un déficit global ou sélectif; cet examen doit alors être complémenté par le dosage des immunoglobulines dans les liquides de sécrétion (larmes, salive, suc intestinal) et surtout par la recherche qualitative et quantitative en immunofluorescence des plasmocytes de la muqueuse intestinale. Le diagnostic étant fait, le traitement qui reste encore symptomatique est essentiellement basé sur l'antibiothérapie, le régime sans gluten et des thérapeutiques substitutives. Etant donné l'importance de la surinfection intestinale qu'il semble logique d'expliquer par l'absence d'immunoglobulines, l'antibiothérapie paraît devoir être systématiquement entreprise; ainsi Hadchouel et Coll. (73) ont retrouvé une amélioration dans 80 % des cas traités. Par ailleurs, les rapports étroits constatés entre maladie coeliaque et déficit sélectif en Ig A doivent faire obligatoirement entreprendre un régime sans gluten qui d'après Crabbe (32) corrige la malabsorption alors que persiste le déficit en immunoglobulines Ig A. Le traitement substitutif par les gammaglobulines n'apporte pas ici de résultats spectaculaires, les gammaglobulines commercialisées comportant essentiellement des Ig G; aussi Caroli (cité par Hadchouel (73) a eu l'idée d'utiliser pour apporter cette Ig A dans le milieu intestinal un liquide en contenant de grandes quantités : le colostrum et le lait de femme. Dans une observation cette thérapeutique a été appliquée avec une certaine efficacité, entraînant la régression des troubles digestifs et carentiels sans aucune réaction secondaire.

Chapitre III

ATROPHIES VILLOSITAIRES ET TUBERCULOSE

Observation n° 5 : Madame Jea... Jeanne, 50 ans, est hospitalisée dans le service en juin 1969 pour bilan digestif.

Cette malade présente depuis 6 mois environ un syndrome douloureux épigastrique sans rythme particulier, irradiant dans tout l'abdomen et associé à une diarrhée chronique faite de 3 à 4 selles quotidiennes, liquides, non sanglantes. Pas d'autres antécédents pathologiques chez cette femme ménopausée depuis deux ans, ayant subi en 1947 une appendicectomie.

A l'entrée, on est frappé par l'atteinte de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement notable (12 kg en 6 mois). L'examen clinique ne signale rien de particulier, le foie et la rate sont de volume normal, il n'y a pas de point douloureux abdominal.

Le premier diagnostic évoqué est celui de cirrhose éthylique en raison de l'aspect général et des antécédents oenoliques signalés par le médecin traitant; cependant, le bilan biologique hépatique et la laparoscopie infirment ce diagnostic.

Par contre, le reste du bilan biologique montre de grosses anomalies :

GR : 3 000 000.
GB : 5 200; numération normale.
Plaquettes normales.
Réticulocytes : 22 000.
Vitesse de sédimentation : 75 mm à la 1re heure, 115 mm à la 2e.
Bilan électrolytique sanguin : Na : 127 meq/l; K : 4,9 meq/l.
Glycémie : 0,72 g.
Azotémie : 0,20 g.
Protides totaux : 58 puis 41 g/l dont 32 % d'albumine.
Globulines : alpha 1 à 10 %; alpha 2 à 14 %; béta à 15 %; gamma à 29 %.

Immunoélectrophorèse normale.
Fer sérique : 21 puis 10 gamma.
Calcémie : 73 mg.
Phosphorémie : 26 mg.
Médullogramme normal.

L'anémie, l'hypoprotidémie, l'hypocalcémie et la chute du fer sérique font évoquer l'éventualité d'un syndrome de malabsorption dont la confirmation sera apportée par l'exploration dynamique du grêle :

— Test au D xylose : xylosurie des 5 heures à 1,10 g.

— Examen coprologique fonctionnel : stéatorrhée à 6 puis à 18 g par 24 heures.

— Test de Gordon : 0,49 % de PVP marquée sont retrouvés dans les selles, la normale étant de 0,1 à 1 %.

— Enfin la biopsie jéjunale (n° 58297) montre une atrophie villositaire assez nette; ces villosités sont élargies, empâtées par un œdème et un infiltrat lympho-plasmocytaire qui intéresse aussi le plan de la sous-muqueuse dans sa totalité; les cellules de revêtement comme les cellules glandulaires ne présentent aucune anomalie morphologique.

L'enquête étiologique à la recherche d'une affection parasitaire, inflammatoire ou néoplasique, nous a amené à pratiquer toute une série d'examens complémentaires :

— Examen parasitologique des selles négatif.

— Exploration pancréatique par le débit bicarbonaté et l'hyperglycémie provoquée se révèle sans anomalie.

— Au point de vue radiologique, les radiographies et tomographies pulmonaires révèlent la présence de quelques calcifications des sommets; signalons au passage que la cuti-réaction est négative, l'intra dermo réaction à 10 unités est faiblement positive.

— Le transit gastro-duodénal et le lavement baryté sont normaux, le transit du grêle montre un aspect de type fonctionnel, sans lésion organique évidente en dehors d'un coecum mal imprégné.

— Enfin la splénoportographie ne montre pas d'anomalie de l'axe spléno portal ni au niveau du parenchyme hépatique, l'artériographie sélective du tronc coeliaque permet de constater des irrégularités de calibre des artères pancréatiques nées de la pancréatico-duodénale.

Le diagnostic retenu est celui de syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire dont l'étiologie pourrait s'inscrire dans le cadre d'une affection pancréatique tumorale, mais en l'absence de certitude un traitement médical est d'abord entrepris : la réhydratation, les transfusions sanguines, les perfusions d'albumine humai-

ne, l'antibiothérapie (solnicol, totapen) et la corticothérapie (solumédrol pendant 25 jours) permettent une amélioration sensible de l'état général et la diminution de la diarrhée. Parallèlement, le bilan biologique revient à la normale. La malade quitte alors le service en août 69.

Elle revient en septembre avec un état général satisfaisant, non diarrhéique, les examens biologiques standart sont normaux à part la vitesse de sédimentation qui reste toujours élevée : 99/111.

Au point de vue clinique par contre, il existe un syndrome pleurétique gauche; la ponction ramène un liquide sérofibrineux, Rivalta +, riche en albumine et dont les nombreuses cellules sont à prédominance lymphocytaire. Il n'y a pas de BK à l'examen direct.

En raison des anomalies radiologiques notées lors de la première hospitalisation, on évoque alors le diagnostic de bacillose; la malade est mise à une polyantibiothérapie spécifique associant INH : 500 mg/j, PAS : 15 g/j en perfusion et rifadine : 2 gelules par jour. Elle reçoit en outre quotidiennement 20 mg de cortencyl.

L'évolution semble primitivement favorable, l'épenchement pleural régresse, la diarrhée ne réapparaît pas et si une nouvelle biopsie jéjunale montre une muqueuse normale, le test au D xylose reste cependant perturbé : 1,85 g.

Le 5 octobre 69, apparaît un rash allergique avec ictère d'origine médicamenteux probable et surtout un syndrome occlusif bas : la malade est alors transférée en Chirurgie où après quelques jours de réanimation médicale, l'intervention est décidée (7 octobre) : « après laparotomie médiane et vidange du grêle, on constate l'existence d'une masse inflammatoire obstruant la jonction iléo-coecale; il existe deux autres sténoses au niveau de l'iléon terminal. Adénopathies calcifiées du mésentère et du mésocolon. Réalisation d'une hémicolectomie droite emportant l'iléon terminal, rétablissement de la continuité sur le transverse. »

L'exploration radiologique des voies biliaires, demandées en raison de l'ictère ne montre pas d'obstacle.

L'évolution s'aggrave malheureusement 24 heures après l'intervention et le malade décède dans un tableau d'embolie pulmonaire.

La vérification histologique permet de confirmer l'existence de 3 localisations pathologiques au niveau de la région iléo-coecale et de l'iléon : « la lésion intestinale intéresse toute la paroi de la muqueuse qui est ulcérée et remplacée par du tissu de granulation. La musculeuse est effondrée avec de nombreux follicules de Köster à tous les stades de caséification. Les ganglions du méso sont intéressés par la même destruction caséeuse. »

En conclusion : Tuberculose iléo-coecale précédée cliniquement par un syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire partielle.

Commentaires.

La localisation primitive de la tuberculose au niveau de l'intestin est exceptionnelle. Le plus souvent, il s'agit de malades atteints de tuberculose pulmonaire chez lesquels l'atteinte digestive est due à la déglutition d'expectorations riches en BK. Le pourcentage d'atteinte digestive selon Bremer et Coll. (18) serait inférieur à 1 %. On conçoit que la rareté des localisations intestinales au cours des tuberculoses pulmonaires et la diminution du nombre global des tuberculoses, font que dans l'hémisphère occidental du moins, l'atteinte tuberculeuse de l'intestin soit actuellement en régression.

Les lésions observées réalisent le plus souvent une atteinte plurifocale du grêle terminal et du coecum avec sténoses et ulcérations transversales. La perforation semble par contre exceptionnelle : les relevés de Bremer (18) dans la littérature font état de 72 cas seulement. Elle n'interviendrait pour Brown et Sampson (20) ainsi que pour Cullen (37) que dans 4 % des cas; Kornblum (100) la signale dans 10 % des cas.

La perforation se produit le plus souvent au niveau des zones ulcérées; on peut se demander si le traitement spécifique, en entraînant une régression rapide des lésions, n'intervient pas dans la pathogénie de ces complications : ainsi Jordan et Debakey (93) rapportent 2 cas de perforation survenant 3 à 6 mois après l'instauration du traitement. Sweetman et Wise (156) signalent un cas de perforation précoce. Mitchell et Bristol (121) constatent 2 sténoses 6 à 12 semaines après le début du traitement. Enfin Bremer et Coll. (18) relèvent 4 cas de sténose du grêle d'origine tuberculeuse : chez 3 malades, la perforation survient 2 mois, 3 mois et 9 mois après le début du traitement spécifique.

La gravité de la maladie dépend essentiellement de l'évolutivité des lésions pulmonaires mais inversement, il semble bien que les lésions intestinales persistent malgré la stabilisation de l'atteinte primitive et donnent lieu à une symptomatologie tardive : ainsi Kallqwist (96) sur 14 malades suivis pendant plusieurs années relève chez 5 d'entre eux la persistance à l'examen radiologique d'irrégularités ou de sténoses du grêle. Toutefois, ces patients ne présentaient plus aucune symptomatologie.

Les signes d'évolutivité peuvent se manifester sous deux formes :

— la persistance chez un tuberculeux pulmonaire connu d'une atteinte sévère de l'état général avec température et amaigrissement, contrastant avec l'amélioration de son état pulmonaire.

— une symptomatologie chronique orientant vers l'appareil digestif et caractérisée par de l'anorexie, des douleurs abdominales et de la diarrhée.

Un traitement correctement conduit entraînera la guérison clinique dans la majorité des cas. Néanmoins cette guérison peut n'être qu'apparente et s'accompagner de sténoses ou de perforation. Dans ce cadre Bremer et Coll. (18) rapportent 4 cas de sténoses multiples du grêle; bien que l'étiologie ne puisse être affirmée avec certitude, leur nature tuberculeuse est probable en raison ds antécédents de ces malades. Malgré le traitement, trois d'entre eux ont présenté une perforation en péritoine libre alors que l'évolution clinique et biologique semblait favorable.

Le plus souvent cependant, le traitement antibiotique entraîne la rémission rapide des signes cliniques, biologiques et histologiques : ainsi Fung et Coll. (63) rapportent le cas d'un syndrome de malabsorption clinique et biologique avec atrophie villositaire subtotale à la biopsie jéjunale, secondaires à une tuberculose pulmonaire et intestinale. Malgré la négativité des réaction tuberculiniques, l'absence de preuves histologiques aux prélèvements jéjunaux, l'importance des signes digestifs, la notion de lésoins pulmonaires et intestinales évolutives et surtout la disparition des symptomes sous l'influence du traitement antituberculeux, ont permis de rattacher la symptomatologie à une entéropathie spécifique. De même, la muqueuse jéjunale primitivement au stade d'atrophie villositaire inense avec infiltration inflammatoire non spécifique de la lamina propria, retrouve au bout de 4 semaines de traitement son aspect normal; enfin, les signes biologiques de malabsorption disparaissent au bout de 2 mois.

Dans ce cas, la malabsorption semble liée à l'étendue et à la localisation du processus inflammatoire intestinal; cette éventualité est cependant rare : Fung et Coll. (63) n'ont, en effet, pu rapporter à Singapour qu'un seul cas de malabsorption secondaire à un processus tuberculeux intestinal et pulmonaire alors que de nombreux auteurs mentionnent la fréquence des tuberculoses iléo-coecales dans les pays du Tiers Monde (Anscombe, Keddie, Schofield (3).

Cependant pour d'autres auteurs, un facteur purement mécanique peut être à l'origine de l'entéropathie : dans l'une de leurs observations de tuberculose intestinale sténosante, Bremer et Coll. (18) signalent l'apparition au bout de plusieurs années d'évolution d'un « blind loop syndrom » avec stéatorrhée (48 g/24 heures)et hypoprotidémie responsable de gros oedèmes des membres inférieurs.

Les travaux récents ont montré que ce tableau était dû à la pullulation microbienne consécutive à la stase intestinale; l'hydrolyse par les bactéries des sels biliaires conjugés, inhiberait l'estérification des acides gras et empêcherait leur absorption intestinale entraînant ainsi une stéatorrhée (Dawson et Isselbacher (38). On conçoit alors que l'administration d'antibiotiques ou dans le cas présent la levée chirurgicale de la stase, suppriment immédiatement ces phénomènes de malabsorption intestinale.

En ce qui concerne notre observation, la possibilité d'une pullulation microbienne intra-luminale peut expliquer la premième partie de l'évolution caractérisée essentiellement par l'existence d'un syndrome de malabsorption clinique et biologique. Comme nous l'avons découvert, hélas trop tardivement, sur les clichés radiologiques, le coecum paraissait en mai 69 remanié par un processus lacunaire et infiltrant. Les crises douloureuses abdominales s'expliquent alors par un syndrome de sténose incomplète iléo-coecale entraînant cependant en amont un retentissement avec pullulation microbienne possible. On conçoit alors que l'antibiothérapie en partie orale ait pu faire régresser ce dysmicrobisme alors que la corticothérapie favorisait l'évolution de l'atteinte bacillaire et l'apparition de la localisation pulmonaire découverte au mois de septembre.

Chapitre IV

MALADIE D'IMERSLUND

Observation n° 6. — Le jeune Ay... Serge, âgé de 17 ans est admis pour la première fois dans le service au mois d'août 1970 pour le bilan d'une anémie. Cette anémie est en fait connue depuis son enfance puisqu'elle a été signalée à l'âge de 2 ans, de 7 ans, enfin de 11 ans, date à laquelle le malade a été hospitalisé dans le service de Médecine Infantile du Professeur Sorel; lors de cette hospitalisation on avait noté une anémie profonde, une mégaloblastose globulaire franche, mais une sécrétion gastrique normale tant pas son volume que par l'acidité libre. Par ailleurs il n'existait ni diarrhée ni altération dans la digestion des graisses ou des protides. Après traitement par la vitamine B12 intramusculaire, on a assisté à une crise réticulocytaire avec guérison de l'anémie. Cependant au cours de son séjour, deux autres problèmes se sont posés :

— d'une part celui d'une hépatite mais il semble que l'on puisse rattacher l'hyperbilirubinémie constatée à une hémolyse intra-médullaire.

— d'autre part celui d'une myocardite se traduisant par une asystolie avec gros cœur et troubles électriques de la conduction. Cette myocardite survenant indépendamment des manifestations cardiaques de l'anémie, a guéri sous-traitement corticoïde sans séquelles apparentes. Néanmoins il n'a pas été possible d'en préciser l'étiologie.

Quelque temps après sa sortie et pour des raisons essentiellement psychologiques le malade arrête de lui-même le traitement par la vitamine B12. Il n'est plus suivi médicalement jusqu'au mois de juin 1970; à ce moment-là apparaît une dyspnée progressive, une pâleur, une asthénie intense l'obligeant à interrompre son travail, puis à rester chez lui couché, incapable de se lever. Son état devenant alarmant, il consulte un médecin qui le fait hospitaliser le 4 août 1970.

L'examen d'entrée permet de relever chez ce malade prostré, subictérique et fébrile un gros cœur anémique majeur avec souffle systolique de base, galop, hypertrophie cardiaque globale à l'examen radiologique et troubles électriques de la conduction. Il existe en outre une petite diarrhée intermittente banale; le reste de l'examen ne permet pas de noter d'autres anomalies.

Du bilan biologique, nous retiendrons :

— Vitesse de sédimentation : 46-112.

— Formule numération :

GR : 1 100 000.

Valeur globulaire : 0,97.

GB : 2 600 dont 40 % de polynucléaires neutrophiles, 3 % d'éosinophiles, 49 % de lymphocytes et 9 % de monocytes.

— Réticulocytes : 7 000.

— Mensuration globulaire en faveur d'une anémie hyperchrome macrocytaire.

— Enzymes érythrocytaires normaux.

— Test de Coombs négatif.

— Fer sérique : 121 gamma pour 100 ml.

— Glycémie, azotémie, électrophorèse sanguine et bilan phosphocalcique sont normaux.

— Recherche de protéinurie : positive.

— Médullogramme : Myélocytes : 0,6 %.

- Neutrophiles : myélocytes : 5,8 % ; métamyélocytes : 4,6 % ; granulocytes : 14,2 %.
- Eosinophiles : myélocytes : 0,2 % ; métamyélocytes : 1,2 % ; granulocytes : 1,8 %.
- Erythroblastes basophiles : 2 %.
- Autres érythroblastes : 4,4 %.
- Lymphocytes : 5,6 %.
- Plasmocytes : 0,8 %.
- Promégaloblastes : 8,2 %.
- Mégaloblastes basophiles : 15,8 %.
- Autres mégaloblastes : 34,8 %.

— Moelle hyperplasique, morphologie polymorphe, nombreux sidéroblastes à la réaction de Perls.

— Exploration de la fonction gastrique : normale.

— Exploration dynamique du grêle :

- Hyperglycémie : normale.
- Test au D xylose :xylosurie des 5 heures à 2,52 g.
- Test de Schilling : défaut total d'excrétion de la vitamine B12.

— Biopsie jéjunale (n° 76714) : « villosités peu développées avec dédifférenciation de l'épithélium de revêtement; atrophie villositaire du 2e degré ».

Les examens cliniques et biologiques permettent de poser le diagnostic d'anémie mégaloblastique congénitale, du type syndrome d'Imerslund — Najman — Grasbeck. Un certain nombre d'arguments plaident en faveur de cette maladie :

— l'origine israélite séphardim du malade.

— l'existence d'une protéinurie sans altération des fonctions rénales et avec modification discrète de l'histologie glomérulaire.

—l'anémie mégaloblastique à rechutes, sans achlorhydrie gastrique.

— l'existence d'une malformation du bassinet gauche, sans infection urinaire sur-ajoutée.

— enfin la notion d'une protéinurie minime, isolée chez une sœur âgée de 4 ans, mais sans altération hématologique.

Le traitement par la vitamine B12 intra-musculaire associée aux transfusions sanguines a permis la disparition de l'anémie, des signes digestifs et de l'insuffisance cardiaque bien que le malade conserve un petit souffle systolique de base, une silhouette cardiaque légèrement modifiée et un bloc de branche droit incomplet. Une nouvelle biopsie jéjunale pratiquée après deux mois de traitement montre (n° 79581) « des villosités irrégulières, élargies, empâtées avec un épithélium souvent décollé de l'axe villositaire; il n'y a pas d'augmentation importante des cellules à gobelets mais on trouve des images de pseudostratification et des villosités en massue correspondant à un début d'atrophie; les glandes de la lamina propria et les infiltrats du chorion sont sans anomalie ».

Commentaires : MALABSORPTION DE LA VITAMINE B 12

Les travaux d'Imerslund (89) et de Grasbeck (69) en 1960 ont permis d'individualiser dans le cadre des anémies mégaloblastiques, une entité que l'on désigne habituellement sous le nom d'anémie d'Imerslund — Najman — Grasbeck ou anémie mégaloblastique par malabsorption sélective de la vitamine B12.

Se rapportant à 43 cas relevés dans la littérature, Farriaux et Coll. (56) en 1969 rappellent les éléments principaux de la maladie :

L'âge de début est variable mais semble se situer dans les premières années de la vie et plus précisément avant l'âge de 2 ans. François (60) insiste sur l'apparition progressive des symptômes où la protéinurie est l'élément initial.

Sur le plan clinique, l'aspect est polymorphe :

— L'anémie se traduit par une pâleur, une asthénie, parfois une fièvre inexpliquée ou des infections cutanées récidivantes. Les signes hémorragiques sont rares.

— Si la glossite est rare, on insiste d'avantage sur les troubles digestifs : vomissements, constipation, diarrhée; une hépatomégalie ou une splénomégalie sont possibles.

— Les troubles neuropsychiques sont parfoits prédominants, mais leur fréquence est moindre que dans les anémies biermériennes de l'adulte.

— Enfin un retard de croissance staturo-pondérale est fréquent; il disparaît lors de la guérison de l'anémie. Le dévelopement intellectuel est normal.

L'*étude paraclinique* retrouve essentiellement :

— une anémie mégaloblastique avec parfois leucopénie et thrombopénie sans autre anomalie hématologique. Le test au Figlu est normal (Castel (24), Mohamet (122). Cette anémie parfaitement rebelles aux diverses thérapeutiques, réagit remarquablement à la vitamine B 12 par voie intramusculaire.

— Une protéinurie totalement isolée dans le bilan rénal; cependant une leucocyturie est possible et dans certaines observations, on signale une hyperaminoacidurie globale ou sélective en période anémique.

Cette protéinurie permanente ou intermittente est en général importante (0,5 à 2 g/24 h); elle est constituée essentiellement par de la sérum albumine (40 à 100 %) mais on peut déceler à l'électrophorèse d'autres fractions protidiques. La protéinurie selon François (60) traduit des troubles sélectifs de la perméabilité glomérulaire et une atteinte tubulaire avec troubles de la réabsorption; cependant l'origine en est encore inexpliquée.

Le diagnostic repose sur plusieurs éléments :

— L'acidité gastrique est normale, tout au moins il n'y a pas d'achlorhydrie histaminorésistante.

— Le facteur intrinsèque est présent; ceci est prouvé par la négativité du test de Schilling avec le facteur intrinsèque ou le suc gastrique du donneur; en outre, le suc gastrique du malade corrige une anémie de type Biermer.

— La malabsorption de la vitamine B12 est mise en évidence par une vitaminémie basse (normal : 250 à 850 gammas/ml) en l'absence de toute autre atteinte digestive ou d'une carence d'apport, et surtout par le test de Schilling dont le taux est bas (inférieur à 2 %)

et qui ne se normalise pas avec l'ingestion simultanée du facteur intrinsèque ou du suc gastrique du donneur.

— Enfin les explorations fonctionnelles digestives et l'étude histologique des muqueuses gastriques et jéjunales sont négatives.

L'évolution de la maladie paraît bénigne bien que nous ne disposions pas d'un recul suffisant pour l'apprécier valablement. .

L'anémie est dépendante de l'injection parentérale de vitamine B12 qui doit être renouvelée tous les 6 mois pour éviter les récidives.

Par contre, la protéinurie n'est pas influencée par le traitement.

La fréquence des cas familiaux, la notion parfois d'une consanguinité parentale et l'absence d'anomalie chez les parents et collatéraux sains, laissent penser que la transmission de l'affection est du type récessif autosomique; il semble s'agir d'un gène pléiotropique responsable de l'anémie mégaloblastique et de la protéinurie.

La pathogénie reste cependant inexpliquée; en prenant pour base le mécanisme de l'absorption de la vitamine B12, Farriaux et Coll. (56) suggèrent la possibilité d'un défaut des accepteurs intestinaux ou d'une anomalie dans le transport de la vitamine B12 à travers la cellule intestinale.

La présence d'anticorps antifacteur intrinsèque, si elle se vérifie dans un certain nombre d'anémies de Biermer, n'est pas confirmée dans la maladie d'Imerslund. Enfin un déficit en releasing factor semble peu vraisemblable puisque le suc intestinal du donneur ne corrige pas l'anémie du malade.

Il semble donc s'agir d'un déficit fonctionnel ou organique de l'accepteur. Il faut à ce propos différencier l'anémie d'Imerslund de l'anémie mégaloblastique décrite par Lanzkowsky (102) due à la malabsorption isolée de l'acide folique et qui guérit également par l'injection parentérale d'acide folique.

Un dernier point est à signaler dans l'observation de Farriaux et Coll. (56) : la présence transitoire au moment de l'anémie d'anomalies chromosomiques ayant évoqué un instant le diagnostic de leucose. Ce fait ne semble pas avoir été mentionné par ailleurs.

Chapitre V

MALABSORPTION SENSIBLE AU REGIME SANS GLUTEN

Observation n° 7. — Monsieur Or... Jean, âgé de 49 ans, est hospitalisé dans le service au mois de mai 1970 pour bilan digestif.

Son histoire clinique débute par un ulcère duodénal à l'âge de 24 ans et pour lequel il reçoit avec succès un traitement médical. Néanmoins, il conserve depuis cette date des crises douloureuses abdominales diffuses, survenant après les repas, et qui s'accompagnent d'une diarrhée banale. Les différents examens radiologiques permettent de porter le diagnostic de dyskinésie des voies biliaires avec colite spasmodique.

Or, depuis mars 70, les crises douloureuses se font plus fréquentes, elles deviennent nocturnes, la diarrhée persiste, réagissant mal au traitement, elle est faite de selles liquides, luisantes, collantes mais sans émission de sang. Un examen parasitologique des selles et un transit du grêle sont demandés : devant la négativité des résultats, le médecin traitant décide de faire hospitaliser le malade pour bilan complémentaire.

A son entrée, le 12 mai 70, l'examen ne relève rien de particulier, l'état général est conservé; par contre, la diarrhée a disparu après un bref traitement corticoïde et antibiotique pris à domicile.

Des examens biologiques, on retient :

GR : 5 200 000.

GB : 7 200.

Vitesse de sédimentation : 4 mm à la 1re heure, 20 mm à la 2e heure.

Protides sanguins : 70 g/l dont 56,6 % d'albumine.

Globulines : alpha 1 : 4 %; alpha 2 : 7,7 %; béta : 13 %; gamma : 18 %.

Glycémie : 1,15 g/l.

Azotémie : 0,38 g/l.
Calcémie, phosphorémie, bilan hépatique sont normaux.
Fer sérique : 85 gamma pour cent.

L'exploration dynamique du grêle a comporté :

— Une hyperglycémie provoquée : glycémie de base à 1,10 g, flèche d'hyperglycémie à 1,97 g avec un retour à la normale en 2 heures.

— Un test au D xylose : la xylosurie des 5 heures est à 2,73 g.

— Une biopsie jéjunale (n° 72377) : « atrophie villositaire irrégulière mais assez intense; les villosités sont peu nombreuses, empâtées et diminuées de hauteur. La proportion de cellules dédifférenciées dans l'épithélium de revêtement est irrégulièrement augmentée. Le chorion est très œdémateux, il contient de très importantes nappes d'infiltrats lympho-plasmocytaires. Absence de toute cellule macrophagique dans ce chorion. »

Les différents examens pratiqués à la recherche d'une étiologie à cette atrophie villositaire, n'ont pas permis de trouver une origine tumorale, inflammatoire ou parasitaire, en particulier les coprocultures sont stériles, le transit du grêle ne met pas en évidence d'image organique, seules les dernières anses sont statiques.

Après quelques jours d'hospitalisation, la malade poursuivra à domicile un régime sans gluten : il est revu à la consultation un mois plus tard, les douleurs abdominales sont totalement disparu et la diarrhée ne s'est pas renouvelée.

Au mois de décembre 1970, le malade est de nouveau hospitalisé dans le service : l'état général est satisfaisant, le transit digestif est normal, le bilan biologique standart ne s'est pas modifié, il n'y a pas de stéatorrhée à l'examen chimique des selles. Enfin la biopsie jéjunale (n° 82152) est strictement normale.

Conclusion : atrophie villositaire incomplete, stade II, avec syndrome clinique et biologique de malabsorption, réagissant au régime sans gluten. Toutefois nous devons apporter quelques réserves au diagnostic de maladie coeliaque car lors de la première hospitalisation, le syndrome de malabsorption clinique et biologique était assez peu intense et l'amaigrissement n'existait pratiquement pas. Ceci dit, il nous paraît difficile de faire à propos de cette observation une revue générale aussi courte soit-elle de l'entéropathie au gluten étant donnée l'abondance de la littérature actuelle.

Chapitre VI

ATROPHIES VILLOSITAIRES ET CIRRHOSES ETHYLIQUES

Observation n° 8. — Monsieur Rib... Edouard, 67 ans, est hospitalisé dans le service en janvier 1970, pour syndrome œdémato-ascitique survenant chez un éthylique.

Dans ses antécédents, on relève principalement l'existence d'un diabète découvert 6 ans auparavant et bien équilibré avec la prise quotidienne de 1/2 comprimé de diabinèse.

L'examen d'entrée, ne note rien de particulier, hormis le syndrome d'hypertension portale; le transit digestif n'est pas perturbé.

Au point de vue biologique :

GR : 5 100 000.

GB : 8 400.

Vitesse de sédimentation : 35 mm à la 1re heure, 77 mm à la 2e heure.

Fer sérique : 93 gamma pour cent ml.

Glycémie, azotémie normales.

Calcémie : 89 mg/l.

Phosphorémie : 34 mg/l.

Protides totaux : 65,5 g/l dont 43,7 % d'albumine.

Globulines : alpha 1 : 4,7 %; alpha 2 : 5 %; béta : 7 %; gamma : 39,6 %.

Immunoélectrophorèse : hypergamma globulinémie de type cirrhotique sans anomalie immunochimique.

Taux de prothrombine : 70 %.

BSP : 50 % à la 45e mn.

Le diagnostic de cirrhose est confirmé par la laparoscopie : foie de petit volume à surface remaniée par des nodules de petite taille, et par la ponction biopsie du foie.

Biopsie jéjunale : (n° 67480) « muqueuse remaniée présentant une atrophie villositaire incomplète et irrégulière et surtout une infiltration inflammatoire très intense du chorion glandulaire. »

Sous l'action conjugée du repos et des diurétiques (aldactone et cortencyl) les œdèmes et l'ascite régressent rapidement.

Après sa sortie, survient une nouvelle décompensation de sa cirrhose qui motive une nouvelle hospitalisation en mars 70. La biopsie jéjunale n'a pas été refaite.

Conclusion : atrophie villositaire incomplète, degré I, sans traduction clinique, se plaçant dans le cadre d'une cirrhose éthylique décompensée.

Observation n° 9. — Monsieur Vey... Charles, 34 ans, est hospitalisé dans le service en octobre 1969 pour syndrome œdémato-ascitique et rectorragies d'origine hémorroïdaire survenant chez un éthylique chronique, sans antécédents.

L'examen d'entrée révèle chez un homme en bon état général, une augmentation du volume du foie et de la rate et un syndrome d'hypertension portale avec ascite et œdèmes des membres inférieurs. Il n'y a pas de perturbation dans le transit digestif, en particulier pas de diarrhée.

Au point de vue biologique :

GR : 3 400 000.
GB : 5 200.
Vitesse de sédimentation : 15 mm à la 1re heure, 36 mm à la 2e heure.
Fer sérique : 80 gamma pour cent ml
Bilan hépatique très perturbé, notamment : Hanger ++++; Gros 1,2 ml; BSP à 10 % à la 45e mn.

Taux de prothrombine : 95 %.
Calcémie : 83 mg/l.
Phosphorémie : 36 mg/l.
Protides totaux : 58,5 g/l dont 32,1 % d'albumine.
Globulines : alpha 1 : 6,8 %; alpha 2 : 4,3 %; béta : 23,5 %; gamma : 33,3 %.

L'exploration dynamique du grêle donne les résultats suivants :

— Epreuve au D xylose : xylosurie des 5 heures à 2,20 g.

— Biopsie jéjunale (n° 64069) : « atrophie villositaire modérée; pas de modification des formations glandulaires; activité mitotique assez élevé au niveau du collet; les principales modifications sont

une congestion des vaisseaux et un œdème considérable du chorion infiltré par des éléments lymphoplasmocytaires en nombre limité. »

Le repos et le régime permettent la disparition complète des œdèmes et l'ascite. Le malade quitte le service au bout de trois semaines avec un régime sans alcool.

Commentaires : il s'agit d'une atrophie villositaire au stade I et survenant dans le cadre d'une cirrhose décompensée.

En l'absence d'explorations paracliniques plus complètes, il est difficile d'affirmer le syndrome de malabsorption : le test au D xylose est, en effet, d'interprétation délicate dans les décompensations œdémato-ascitiques.

Observation n° 10. — Monsieur Tou... Gilbert, âgé de 38 ans, est admis dans le service en mars 1970, pour le bilan d'un éthylisme chronique.

Dans ses antécédents, on relève :

— En 1963, une crise comitiale à aura giratoire, qui ne s'est pas reproduit depuis.

— En 1965, une cure de désintoxication.

L'examen d'entrée montre chez cet homme à l'état général conservé, une hépatomégalie sans splénomégalie, et sans signes d'hypertension portale. Il n'y a pas de troubles du transit digestif. A l'examen neurologique, un tremblement banal des extrémités.

Les résultats biologiques sont les suivants :

GR : 5 400 000.

GB : 6 200.

Vitesse de sédimentation : 2 mm à la 1re heure, 4 mm à la 2e heure.

Fer sérique : 204 gamma pour cent ml.

Glycémie, azotémie, calcémie et phosphorémie sont normales.

Protides totaux : 79 g/l dont 47 g d'albumine.

Globulines : alpha 1 : 1,9 %; alpha 2 : 15,1 %; béta : 17,2 %; gamma : 18,8 %.

Taux de prothrombine : 100 %.

BSP : 10 % à la 45e mn.

Biopsie jéjunale : (n° 69227) « prélèvement superficiel avec des villosités bien dessinées sans atrophie morphologique mais avec d'assez nombreuses images de dédifférenciation calciforme; le chorion est très œdémateux, peu infiltré contenant quelques hémorragies intersticielles; cet aspect est compatible avec un diagnostic d'atrophie jéjunale du 1er degré. ».

Conclusion : atrophie villositaire incomplète du 1er degré, sans syndrome clinique ou biologique de malabsorption, se plaçant dans le cadre d'une cirrhose éthylique.

Observation n° 11. — Monsieur Dec... Hubert, âgé de 48 ans, est hospitalisé dans le service au mois de janvier 1970 pour le bilan d'une diarrhée chronique.

Parmi ses antécédents, on relève notamment :

— Une tuberculose pulmonaire des deux sommets découverte en 1957 et traitée par antibiothérapie spécifique.

— Deux hospitalisations en Médecine Nord, 1963 et 1968 pour le bilan d'une hépatomégalie qui a été rattachée à une cirrhose par intoxication éthylique. Les examens radiologiques (T.G.D., L.B. et cholécystographie) pratiqués à cette époque étaient sans anomalie.

Or depuis un an environ, le malade accuse une diarrhée chronique faite de l'émission journalière de 4 à 5 selles liquides et striées de sang. Il est alors hospitalisé en janvier 70 pour bilan complémentaire.

L'état général est discrètement altéré : asthénie, anorexie légère, amaigrissement de 5 kilos en un mois. Par contre, la diarrhée a fait place à une constipation opiniâtre. L'examen somatique est strictement normal hormis l'hépatomégalie déjà notée.

Au point de vue biologique :

GR : 5 400 000.
GB : 8 000

Vitesse de sédimentation : 3 mm à la 1re heure, 27 mm à la 2e heure. Glycémie, azotémie, protides totaux, électrophorèse sanguine sont normales ainsi que la calcémie et le bilan hépatique.

Enfin, le dosage des graisses dans les selles ne montre pas de stéatorrhée.

La biopsie jéjunale donne le résultat suivant : (n° 66550) « atrophie villositaire considérable; les anomalies sont diffuses, l'atrophie est homogène et intéresse des villosités de hauteur limitée mais cependant bien dessinées. Cette atrophie s'accompagne d'une dédifférenciation fonctionnelle d'intensité moyenne avec présence d'une proportion anormalement importante de cellules à gobelets; le chorion est œdémateux et discrètement infiltré d'éléments lymphoplasmocytaires. »

La recherche d'une étiologie à cette atrophie a comporté une étude de la muqueuse gastrique par la biopsie et le chimisme, ainsi

qu'une rectoscopie : ces différents examens ne montrent pas d'anomalie.

Enfin une deuxième biopsie jéjunale (n° 67758) ne permet pas de retrouver les signes d'atrophie; il existe simplement un œdème modéré du chorion et des infiltrats inflammatoires dans le plan glandulaire.

Conclusion : atrophie villositaire en plage avec troubles du transit à type d'alternance de diarrhée et de constipation sans stéatorrhée, s'inscrivant dans le cadre d'une colopathie fonctionnelle chez un éthylique.

Observation n° 12. — Monsieur Tre... Marcel âgé de 50 ans est hospitalisé dans le service au mois de janvier 1970 pour décompensation de sa cirrhose.

Il s'agit d'un malade obèse, ancien hypertendu et éthylique dont la première poussée œdémateuse remonte à 1968 : le bilan hépatique signalait à cette époque une altération importante des tests de floculation; les protides totaux étaient à un chiffre normal.

Avec l'arrêt du traitement diurétique survient en décembre 1969 une nouvelle poussée de décompensation, ce qui lui vaut d'être hospitalisé pour bilan de sa cirrhose.

A l'entrée il existe un syndrome d'hypertension portale avec ascite et œdèmes des membres inférieurs; le foie et la rate sont augmentés de volume.

Le bilan biologique est le suivant :

GR : 5 000 000.
GB : 6 000.
Azotémie : 0,40 g/l.
Glycémie : 1 g/l.

Bilan électrolytique : 140 meq de Na, 2,9 meq de K dans le sang pour 19 meq de Na et 32 meq de K dans les urines.

Protides totaux : 65 g/l dont 32 % d'albumine; 5,5 % d'alpha 1; 3,6 % d'alpha 2; 10,3 % de béta; 47,9 % de gamma globulines.

Calcémie : 80 mg/l.

Bilan hépatique perturbé en particulier les tests de floculation.
Taux de prothrombine : 37 %.

En raison de la pigmentation particulière de la peau, on s'oriente alors vers une hémachromatose mais les différents examens viendront infirmer cette hypothèse notamment le fer sérique est à 100 gamma pour cent.

La biopsie jéjunale (n° 67711) montre une atrophie intense et diffuse avec en plus de nombreuses cellules dédifférenciées; le chorion est inflammatoire, on n'y retrouve pas de macrophages PAS +; il existe une atrophie muqueuse.

Cette atrophie villositaire survenant chez un cirrhotique décompensé ne s'accompagne pas d'une malabsorption intestinale; le malade quitte le service en février avec un traitement par aldactone et régime sans sel.

On le revoit à la consultation un mois plus tard où l'on note la persistance de ses œdèmes; il existe un hyperaldostéronisme biologique, ainsi qu'une hypoprotidémie à 41 g/l sans qu'il n'y ait jamais eu de troubles du transit digestif et en particulier de diarrhée chronique.

Le malade est alors de nouveau hospitalisé; on complète les examens par une ponction biopsie hépatique : « cirrhose micro nodulaire mutilante où la recherche de fer est négative. »

Le transit gastro-duodénal est normal; il n'existe pas de déficit immunologique à l'immuno-électrophorèse.

L'administration d'albumine humaine en association avec les diurétiques a permis l'assèchement des œdèmes et la normalisation du taux des protides sanguins qui passent de 40 à 68 g/l.

En conclusion : cirrhose éthylique décompensée avec atrophie villositaire incomplète au stade II.

Observation n° 13. — Madame Mas... Yvonne, 38 ans, entre dans le service en octobre 1969 pour décompensation de sa cirrhose et moeléna.

Dans les antécédents, on relève surtout un éthylisme chronique avoué, et une appendicectomie il y a 10 ans, suivie d'éventration.

Elle a déjà fait l'objet d'une hospitalisation à l'Hôtel Dieu pour syndrome œdémato-ascitique et état confusionnel en juillet.

Le motif actuel de l'hospitalisation est la survenue d'un moeléna important entraînant une anémie à 500 000 globules rouges.

L'examen d'entrée révèle chez une malade pâle, asthénique, un syndrome d'hypertension portale comme en témoignent l'ascite et les œdèmes des membres inférieurs, un subictere conjonctival; à la palpation, importante hépatosplénomégalie. Il existe un nodule dysorique dans le champ temporal au fond d'œil du côté gauche.

Les données biologiques sont les suivantes :

GR : 2 500 000 après transfusions sanguines.
GB : 19 400.
VG : 1,08. Réticulocytes : 95 000.
Fer sérique : 45 gamma.
Vitesse de sédimentation : 55 à la 1re heure, 105 à la 2e heure.
Glycémie et azotémie normales.
Protides totaux : 52 g/l dont 42 % d'albumine; 7 % d'alpha 1; 7 % d'alpha 2; 13 % de béta; 38 % de gamma.
A l'immunoélectrophorèse, hyper béta gamma de type cirrhotique sans anomalie immunochimique.
Taux de prothrombine : 85 %.
BSP : 19 % à la 45e mn.
Médullogramme normal.

Il s'agit donc d'une anémie par spoliation sanguine dont l'origine digestive n'a pu être mise en évidence (TGD et LB normaux).

Par contre, la recherche d'auto anticorps s'est révélée positive vis-à-vis des anticorps anti muscle lisse, anti estomac, anti thyroïdien, anti nucléaire et anti mitochondrie.

Après traitement par transfusions sanguines et diurétiques, la malade quitte le service au bout d'un mois.

Elle revient en novembre 1969, le moeléna s'étant reproduit. En raison des désordres immunologiques, on décide d'adjoindre aux transfusions de sang un traitement corticoïde par solupred : 40 mg/j.

A sa sortie, en décembre 1969, la malade est très améliorée sur le plan sanguin puisque sa formule globulaire est normale, il n'y a plus d'anticorps et le nodule dysorique a disparu.

Par contre, le taux de fer sérique reste bas oscillant entre 27 et 34 gamma, les protides totaux sont toujours restés inférieurs à 50 g/l.

La ponction biopsie hépatique met en évidence des signes de cirrhose éthyl évoluée mais pas d'image en faveur d'un processus auto-immunitaire.

Elle suit de façon assez irrégulière le traitement corticoïde à domicile. Le moeléna récidivera plusieurs fois, ce qui lui vaudra d'effectuer de brefs séjours dans le service.

A l'occasion de l'un d'eux, on pratique une *biopsie jéjunale* n° 69 449) « les villosités jéjunales sont assez bien développées mais très irrégulières des images d'atrophie alternant avec des aspects normaux; le chorion est dense et très scléreux, il est modérément infiltré de façon diffuse par des éléments lympho-plasmocytaires; les vaisseaux lymphatiques sont très dilatés à tous les niveaux tandis que le chorion est seulement œdémateux au niveau

des villosités; les cellules mucipares sont relativement peu nombreuses. »

Il s'agit, en conclusion d'une atrophie villositaire incomplète, stade I, entrant dans le cadre d'une cirrhose avec désordres immunologiques importants.

Commentaires :

EFFETS DE L'ALCOOL SUR LA TUMEUR JEJUNALE

L'existence chez les cirrhotiques de nombreux troubles dyspeptiques nous a conduit à pratiquer chez certains de ces malades des biopsies jéjunales. Ainsi, sur 31 cirrhoses explorées dont 11 étaient décompensées, nous avons noté les lésions suivantes :

— Une infiltration du chorion par des éléments lympho-plasmocytaires dans 13 cas.
— Un œdème du chorion au niveau des villosités dans 9 cas.
— Une atrophie villositaire incomplète, de degré 1, dans 6 cas.
— Une stase veineuse dans 2 cas.
— Un décollement de l'épithélium de revêtement dans 2 cas.
— Enfin dans un seul cas, il existait de nombreuses mitoses dans les culs-de-sac glandulaires.

Au total, dans 16 cas sur 31, il existe des lésions histologiques d'importance variable.

De telles anomalies ont été signalées par plusieurs auteurs : ainsi Astaldi et Strosselli (5) pratiquant 13 prélèvements de muqueuse du grêle chez 10 cirrhotiques, constatent fréquemment les modifications suivantes :

— Une importante stase veineuse, particulièrement dans l'axe des villosités.
— Un œdème des villosités entraînant une dégénérescence de la membrane basale et un décollement épithélial.
— Une destruction de l'épithélium.
— Une infiltration intersticielle lympho-plasmocytaire avec fibrose.
— Une dilatation cryptique avec altération de l'épithélium de revêtement. De telles altérations sont également observées par Tachev et Nicolov (157) qui signalent un rapport étroit entre l'intensité des lésions histologiques et les troubles dyspeptiques si fréquents chez ces malades.

Par ailleurs, Sotgiu et Coll. (149) ont essayé d'expliquer l'existence d'une éventuelle malabsorption par les modifications morphologiques des vaisseaux du grêle : ainsi, après avoir provoqué une

hypertension portale expérimentale par obstruction de la veine porte, ils constatent au niveau des petits vaisseaux de la paroi intestinale du rat, un épaississement de la paroi veineuse et de la tunique moyenne de la paroi artérielle surtout dans les points de courbure vasculaire ainsi qu'une dilatation des vaisseaux lymphatiques. Ces modifications auraient pour fonction de sauvegarder partiellement la muqueuse intestinale contre les répercussions des modifications hémodynamiques.

L'exploration biologique de l'absorption intestinale au cours des cirrhoses a été étudiée par un certain nombre d'auteurs. Beck et Gnauck (9) en étudiant les pertes lipidiques quotidiennes chez 25 cirrhotiques, constatent sur une période de 3 jours, une élimination fécale de plus de 7 g pour 13 d'entre eux. De même Schwartz (141) en 1964, pratiquant une épreuve à l'acide oléique marqué dans 6 cas de cirrhose ascitique, décèle constamment des troubles de l'absorption. Ces résultats plaident donc en faveur de l'existence fréquente d'une stéatorrhée chez les cirrhotiques. Celle-ci serait d'autant plus marquée que le stade ascitique est plus avancé; cependant les mêmes auteurs, en utilisant la sérum albumine marquée et la polyvinyl pyrrolidone marquée, ne constatent aucune déperdition protidique et il semble donc difficile de rapporter l'hypoalbuminémie des cirrhotiques à un mécanisme d'entéropathie exsudative portant sur les protides.

En 1962 Barraona et Coll. (7) après exploration de l'absorption intestinale chez 75 cirrhotiques complétée dans 10 cas d'une biopsie jéjunale, rapportent une augmentation dans l'élimination des graisses fécales chez 47 malades, un test au D xylose pathologique dans 22 cas (mais sur les 47 cirrhoses, un certain nombre étaient décompensées) ; par contre dans 18 cas, l'absorption de la vitamine B 12 marquée est normale. Sur les 10 biopsies jéjunales, 2 sont normales, 7 présentent de légères anomalies, dans un seul cas il existe une atrophie totale.

Enfin Linscheer (106) retrouve une malabsorption intestinale chez 1/3 à 2/3 des cirrhotiques; sur 128 cirrhoses explorées, il note une statorrhée chez 65 d'entre elles; dans 11 cas soit 9 % des malades, l'élimination fécale est supérieure à 30 g par 24 heures. En outre, des anomalies histologiques sont présentes dans 50 % des biopsies. L'action directe de l'alcool dans le déterminisme de la malabsorption n'est cependant pas clairement établie, il semble que d'autres facteurs puissent intervenir notamment l'insuffisance pancréatique ou le déficit en sels biliaires. Quoi qu'il en soit, si la malabsorption se retrouve fréquemment chez les cirrhotiques, elle est le plus souvent modérée et ne semble pas jouer un rôle primordial dans la dénutrition de ces malades.

A l'opposé, Marin, Clark et Senior (112) contestent formellement l'existence d'une malabsorption intestinale même modérée au cours des cirrhoses et font intervenir d'autres facteurs dans la production d'une stéatorrhée; ainsi sur 20 cirrhotiques explorés, le test au D xylose et le test de Schilling sont normaux. Il existe certes une stéatorrhée chez 10 malades mais dans 3 cas, elle a pu être rapportée au traitement antibiotique par la néomycine et dans 4 autres cas à une insuffisance pancréatique. Cette dernière serait relativement fréquente puisque Marin et Coll. (112) sur une étude portant sur 154 cirrhotiques, retrouvent des lésions pancréatiques dans 28 % des cas. Par ailleurs, Van Goidsenhoven (164) étudiant la concentration maximale en bicarbonates du liquide duodénal après administration de secrétine, constate chez 9 patients présentant une stéatorrhée, un taux de bicarbonates inférieur à 60 meq/l pour 5 d'entre eux; de même Sun (155) sur 10 malades retrouve pour 6 d'entre eux un taux bicarbonaté inférieur à 70 meq/l et sur les 4 restants, 3 répondent à une thérapeutique à visée pancréatique.

En fait, chez le cirrhotique, le pancréas n'est pas seul à être en cause dans le déterminisme de la stéatorrhée; outre le rôle joué par la néomycine administrée à fortes doses (6 gr par 24 heures) mais dont l'action n'est pas encore entièrement élucidée, Martini (115) fait intervenir la prolifération des bactéries intestinales bien qu'aucune preuve n'ait jamais permis de confirmer cette hypothèse.

La divergence des résultats rapportés ci-dessus rend compte des difficultés d'une exploration biologique valable chez le cirrhotique. En particulier, le test au D xylose qui est extrêmement fidèle au cours des autres malabsorptions, comporte chez le cirrhotique décompensé une grande marge d'erreurs en raison des perturbations de la fonction rénale qui s'y associent et de la présence de l'ascite (Marin et Coll. 1968 (113).

Nos observations purement histologiques n'ont pu être doublées par une exploration biologique détaillée. En ce qui concerne leur explication, il paraît logique de rapporter la stase veineuse et l'œdème du chorion à des troubles de la vascularisation intestinale secondaires à la stase portale. L'infiltrat lympho-plasmocytaire peut être considéré comme une réaction aspécifique vis-à-vis d'un éventuel dysmicrobisme intestinal; en fait, plusieurs facteurs, dysmicrobisme, carence nutritionnelle, perturbations vasculaires peuvent s'intriquer dans la génèse de ces altérations.

Des rapprochements doivent d'ailleurs être faits avec la gastrite chronique des éthyliques; il est en effet fréquent d'observer au cours des cirrhoses des modifications de la muqueuse gastrique : Debray et Coll. (40) pratiquant des biopsies gastriques chez 81 alcooliques chroniques, signalent que la muqueuse est normale dans 26 % des cas seulement; dans 43 % des cas, il existe une gastrite modérée

avec des lésions glandulaires et du tissu intersticiel, dans 30 % des cas la gastrite est sévère. Les mêmes constatations sont faites par Schultz (140) : selon cet auteur, la muqueuse gastrique du cirrhotique n'est normale que dans 10 % des cas, une gastrite superficielle est constatée dans 20 % des cas, dans 68 % des cas, il existe une gastrite atrophique sévère. Si elle est le plus souvent latente, la gastrite du cirrhotique peut aussi donner lieu à des manifestations asymptomatiques (Justin-Besançon (95) et au maximum à des hémorragies digestives.

La physiopathologie de la gastrite atrophique est encore mal connue; s'il est prouvé que l'alcool peut être à l'origine de gastrites aiguës, l'absence de preuves d'une relation entre l'intoxication alcoolique et la gastrite chronique, la possibilité de facteurs associés hépatiques, pancréatiques, alimentaires, ne permettent pas d'affirmer l'action directe de l'alcool dans les lésions chroniques de la muqueuse gastrique (Ribet et Suduca (130).

En ce qui concerne la muqueuse du grêle, de nombreux travaux ont essayé de préciser le rôle exact de l'éthanol sur la fonction d'absorption : expérimentalement chez le rat, Dreiling et Coll. (46) en 1952 ont montré que l'éthanol réduisait considérablement le transport actif des acides aminés lors de leur absorption intestinale; l'absorption du D xylose paraît également diminuée chez les rats soumis à un régime hypoprotidique et riche en alcool (Broitman et Coll. 1961 (19). Cependant si Richman et Coll. (131) en 1950 ont suggéré que l'obstruction canalaire pancréatique était secondaire à une duodénite induite par l'action directe de l'alcool, les travaux de Pirola et Davis (128) en 1968, démontrent clairement l'intégrité histologique de la muqueuse duodénale de l'éthylique chronique même après plusieurs ingestions d'alcool. Toutefois il paraît impossible de nier l'existence de troubles de l'absorption chez les alcooliques chroniques : ainsi en 1969, Roggin et Coll. (132) suggèrent que l'alcool entraîne de nombreuses malabsorptions au niveau du grêle, portant en particulier sur la thiamine et étant à l'origine des avitaminoses; ces auteurs ont ainsi retrouvé dans 60 % des cas une stéatorrhée, une créatorrhée dans 52 % des cas, dans 47 % des cas une malabsorption de la vitamine B12 et un test au D xylose perturbé dans 76 % des cas. Au moins une de ces anomalies était présente dans 93 % des cas. Des troubles de l'absorption de l'acide folique et de la thiamine ont également été constatés par Halsted et Coll. (74) en 1967 et par Tomasulo et Coll. (160) en 1968. En ce qui concerne le D xylose, Irsigler et Coll. (91) en 1969 signalent une altération de son absorption dans la partie haute du grêle : l'administration, quelques jours après le sevrage en alcool de 25 g de D xylose à 48 alcooliques chroniques, montre par rapport à des sujets témoins une chute significative de l'excrétion urinaire du xylose. Tout récemment Mezey et Coll. (120) en 1970 ont étudié

parallèlement la fonction pancréatique et l'absorption intestinale chez 37 éthyliques ne présentant pas de cirrhose ni de signes évidents de malabsorption ou de malnutrition; chez ces malades la réponse pancréatique à la secrétine s'avère anormale dans 44 % des cas et la stéatorrhée existe dans 35 % des cas. Par ailleurs, alors que chez tous les sujets l'étude histologique confirme l'intégrité de la muqueuse jéjunale, une malabsorption du D xylose se retrouve cependant dans 24 % des cas. La plupart de ces perturbations régressent néanmoins lorsque les sujets sont soumis à un régime protidique normal associé ou non à l'ingestion d'alcool (256 g par jour). Ainsi l'éthanol ne paraît avoir aucun effet sur la fonction pancréatique et intestinale normale lorsqu'il est ingéré avec un régime équilibré et l'ensemble de ces résultats suggèrerait donc que la malnutrition protidique est une des causes déterminantes dans la pathogénie de la malabsorption chez les alcooliques chroniques. Des altérations de la muqueuse intestinale ont été d'ailleurs constatées par plusieurs auteurs chez des enfants atteints de Kwashiorkor : Stanfield en 1965 (152), Cook et Lee en 1968 (30), James en 1968 (92) et chez des adultes soumis à une malnutrition permanente : Zubiran en 1961 (170), Mayoral et Coll. en 1967 (118), Tandon en 1968 (158).

A la lumière de ces publications, il paraît difficile d'affirmer le rôle direct de l'alcool sur la muqueuse jéjunale. Ceci est donc un argument supplémentaire pour penser que les modifications histologiques du grêle constatées chez les cirrhotiques sont avant tout liées au retentissement « vasculaire » de la cirrhose, aux carences nutritionnelles manifestes chez des sujets hypoprotidémiques et également à d'éventuelles causes intraluminales représentées par exemple par un dysmicrobisme spontané ou induit par l'administration de néomycine.

Chapitre VII

ATROPHIES VILLOSITAIRES ET PANCREATITES

Observation n° 14. — L'histoire clinique de Monsieur Pi... Denis débute en 1961 par une cholécystectomie pour lithiase vésiculaire; six mois après l'intervention, le malade accuse une symptomatologie digestive faite de vomissements et surtout de douleurs épigastriques irradiant dans l'hypocondre droit et dans le dos; ces douleurs non rythmées par les repas, surviennent par crises de 2 à 3 jours. Les examens radiologiques pratiqués à domicile révèlent l'existence d'une duodénite et surtout de multiples calcifications pancréatiques; il n'y a pas par contre d'image anormale au niveau du cholédoque.

L'affection, d'abord bien calmée par les antalgiques, se fait progressivement résistante au traitement, les douleurs sont de plus en plus rapprochées; en 1970, l'état général s'altère sensiblement; le malade est alors hospitalisé en juin 1970 pour bilan d'une pancréatite chronique calcifiante.

A l'entrée, on est en présence d'un homme de 40 ans, asthénique, très amaigri (12 kg en 6 mois). Il existe à l'examen une douleur élective à la palpation du creux épigastrique mais sans défense abdominale. Le foie est légèrement augmenté de volume, il n'y a pas de troubles du transit digestif, les selles sont légèrement ramollies, sans stéatorrhée macroscopique.

Du bilan biologique, on retient principalement :

GR : 4 800 000
GB : 5 800, numération globulaire normale.
Glycémie : 1,40 g/l.
Azotémie : 0,40 g/l.
Protides totaux : 66 g/l dont 58 % d'albumine.
Globulines : alpha 1 : 3,9 %; alpha 2 : 7,4 %; béta : 13,9 %; gamma : 16 %.
Calcémie : 100 mg/l.

Phosphorémie : 40 mg/l.
Amylasémie : 1 200 unités internationales.
Amylasurie : 3 800 unités.
Bilan hépatique normal, taux de prothrombine à 87 %.

L'exploration dynamique du pancréas a motivé plusieurs examens complémentaires :

— Une hyperglycémie provoquée qui est pathologique avec une glycémie de base à 1,34 g et une flèche à 3 g, le retour à la normale étant par ailleurs très ralenti.

— Une coprologie fonctionnelle : elle révèle l'existence d'une stéatorrhée microscopique à 8,39 g par 24 heures.

— Enfin une biopsie jéjunale (n° 73738) : « villosités très irrégulièrement développées, tantôt normales, tantôt raréfiées, atrophiques et empâtées; le chorion est œdémateux; au niveau du plan glandulaire, l'infiltration lympho-plasmocytaire du chorion est plus accentuée et l'on trouve en faible quantité et irrégulièrement réparti dans des macrophages, un matériel PAS + sous forme de fines granulations. Atrophie villositaire d'intensité modérée. »

Conclusion : atrophie villositaire incomplète, non explorée complètement, au cours d'une pancréatite chronique calcifiante. La présence d'un matériel PAS + ne semble pas témoigner ici en faveur d'une maladie de Whipple.

Observation n° 15. — Monsieur Du... Gérard est hospitalisé dans le service pour la première fois au mois de juin 1965.

Cet homme de 35 ans est porteur d'un diabète découvert en 1958 au cours d'un examen systématique; le traitement par sulfamides hypoglycémiants est pris de façon assez irrégulière.

En 1960 et 1964, il présente deux traumatismes crâniens avec perte de connaissance, dont il conserve des séquelles sous forme de crises comitiales généralisées et un syndrome subjectif (céphalées, vertiges).

Un nouveau traumatisme crânien survient en juin 1965 à la suite d'une chute de mobylette; le malade est adressé au service des urgences dans un état d'obnubilation avec confusion mentale; cet état comateux est entrecoupé de phases d'agitation au cours desquelles le malade ébauche des crises comitiales. L'examen neurologique est cependant sans anomalie.

Par contre, on note chez cet homme en mauvais état général (poids 43 kg) :

— Un subictère conjonctival avec une hépatomégalie de trois

travers de doigt.

— Une anémie.

— Un diabète non acidocétosique avec une glycémie oscillant entre 3 et 4 g. Le traitement associant insuline, gardénal et équanil, permet avec la réhydratation la récupération progressive de la conscience.

Il est adressé dans le service pour le problème d'un gros foie associé à un ictère et une anémie.

Au point de vue biologique :

GR : 3 700 000 avec réticulocytose à 228 000.

GB : 7 800 avec 82 % de polynucléaires neutrophiles.

Vitesse de sédimentation : 58 mm à la 1re heure, 95 mm à la 2e heure.

Fer sérique : 180 gamma pour cent ml.

Bilan électrolytique sanguin : Na : 138 meq/l; K : 2,6 meq/l.

Bilan hépatique : bilirubinémie à 62 mg dont 32,5 mg de directe; taux de prothrombine : 100 %; protides totaux : 66 g; Mac Lagan : 21 u; Gros : 0,9 ml; hypercholestérolémie à 6 g; hyperlipidémie à 20 g/l.

On complète le bilan par une laparoscopie qui montre un foie augmenté de volume de coloration claire avec des mouchetures chamois évoquant la stéatose; cette stéatose sera d'ailleurs confirmée par la ponction biopsie hépatique; son association avec une anémie hémolytique et une hyperlipidémie, constitue le syndrome de Zieve. Dans ce cas particulier, il était associé à une pancréatite chronique calcifiante :

— Radio de l'abdomen sans préparation et transit gastro-duodénal mettent en évidence de multiples calcifications pancréatiques.

— le bilan phospho-calcique ainsi que l'amylasémie sont dans les limites de la normale.

— Par contre, l'activité lipasique après pancréatozymine est effondrée : 1 u.

— la coprologie fonctionnelle montre une maldigestion des fibres musculaires et des graisses.

— La biopsie jéjunale (n° 22317) ne relève pas d'anomalie villositaire.

L'évolution ultérieure sera tout à fait satisfaisante puisque sous l'influence du seul régime sans alcool, on assistera à la disparition des éléments du syndrome de Zieve.

Le malade quitte le service avec un traitement associant insuline Novo mixte 30 u et gardénal.

Il est revu à la consultation en septembre 1965 : l'état général

est satisfaisant; il persiste cependant une hyperlipémie à 10 g; la formule numération est normale.

En octobre 1969, la survenue récente d'un syndrome diarrhéique motive sa rehospitalisation dans le service. Cette diarrhée est faite de l'émission de 10 à 12 selles liquides non teintées de sang et sans stéatorrhée macroscopique. L'état général à l'entrée est très altéré : asthénie, amaigrissement intense d'une vingtaine de kg en un an. Les éléments du syndrome de Zieve ont disparu; par contre, son diabète est déséquilibré, la glycémie oscille entre 1,20 g et 3,40 g.

La recherche d'une malabsorption a motivé :

— Un test au D xylose qui montre une xylosurie de 5 heures à 2,40 g.

— Une nouvelle biopsie jéjunale (n° 62992) : « biopsie très superficielle dans laquelle on trouve une atrophie villositaire irrégulière souvent très importante. Le chorion est œdémateux et congestif et largement infiltré par des éléments inflammatoires avec une nette prédominance de plasmocytes. »

Après équilibration de son diabète par glucophage et diabinèse, les troubles digestifs disparaissent. Le malade quitte le service le 28-10-69.

Conclusion : Atrophie villositaire incomplète, stade II, au cours d'une pancréatite calcifiante, s'accompagnant de troubles de la glycorégulation.

Observation n° 16. — Monsieur Mat... Vincent, âgé de 45 ans, présente une douleur brutale et intense de l'hypocondre droit, douleur à irradiation ascendante qui s'accompagne le lendemain d'un ictère fébrile; c'est dans ce tableau que le malade est hospitalisé dans le service en décembre 1969.

L'interrogatoire permet de relever une épisode identique, spontanément résolutif il y a 15 ans environ; il faut signaler l'absence d'intoxication éthylique.

L'examen clinique de cet homme à l'état général très altéré, notablement amaigri (15 kg en 5 mois), montre la disparition de tout point douloureux. Le foie et la rate sont de volume normal, il n'y a pas de troubles dans le transit digestif; l'ictère est franc, s'accompagne d'une hypercoloration des urines et d'une température à 38°.

Au point de vue biologique :

GR : 5 300 000.
GB : 16 800 dont 82 % de polynucléaires neutrophiles.

Vitesse de sédimentation : 85 mm à la 1re heure, 90 mm à la 2e heure.

Bilan électrolytique sanguin normal.

Protides totaux : 65 g/l dont 37,9 % d'albumine.

Globulines : alpha 1 : 8,9 % ; alpha 2 : 14,7 % ; béta : 15,6 % ; gamma : 22 %.

Glycémie : 1,30 g.

Calcémie : 87 mg/l.

Phosphorémie : 31 mg/l.

Bilan hépatique en faveur d'une ictère de type rétentionnel : Bilirubinémie à 170 mg dont 118 mg de directe ; Phosphatases alcalines : 338 ul ; Transaminases normales.

Après amélioration clinique et biologique sous antibiothérapie, antispasmodiques et tubages duodénaux, on comlpète le bilan à la recherche d'une étiologie. La biligraphie en perfusion ne montre pas d'image en faveur d'une lithiase ; l'exploration pancréatique est elle aussi négative d'après les données endoscopiques, radiologiques ou biologiques ; seul le taux d'amylasémie et d'amylasurie donne des chiffres supérieurs à la normale : 15 000 ul pour l'amylasurie.

On ne trouve pas de stéatorrhée à l'examen des selles, l'hyperglycémie provoquée est normale après la poussée aiguë.

La biopsie jéjunale donne les résultat suivants (n° 66342) : « muqueuse jéjunale dont la morphologie est celle d'une atrophie du 2e degré avec des villosités basses, élargies et empâtées, une différenciation fréquente de leur cellules de revêtement et un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire diffus des axes des villosités et du chorion interglandulaire. Absence de tout matériel PAS + dans ce chorion. »

Au total un ictère rétentionnel fébrile pseudo-lithiasique d'origine probablement pancréatique et accompagné d'une atrophie villositaire au stade II. Le malade est alors confié aux chirurgiens pour une exploration des voies biliaires extra-hépatiques : à l'ouverture, la vésicule est augmentée de volume mais non lithiasique ; par contre, il existe des taches de cytostéatonécrose en regard du premier duodénum ; le pancréas est inflammatoire et induré ; la voie biliaire principale est très augmentée de volume.

On pratique une cholécystectomie avec cholédoco-jéjunostomie termino-latérale sur anse en Y.

Enfin, une nouvelle biopsie chirurgicale du grêle est pratiquée : la muqueuse jéjunale est sans anomalie.

Conclusion : Atrophie villositaire incomplète et focale de degré II, sans traduction clinique ou biologique, se plaçant dans le cadre d'une pancréatite aiguë.

Commentaires :

Nous avons pratiqué une biopsie jéjunale chez 9 malades atteints de pancréatite chronique : si chez 6 malades la muqueuse intestinale est strictement normale, chez les 3 autres on note des altérations franches : atrophie villositaire au stade II avec infiltration du chorion par des éléments lympho-plasmocytaires; il existe en outre dans deux cas un œdème du chorion, dans un cas une dédifférenciation de l'épithélium de revêtement et dans un autre cas on note la présence dans des macrophages d'un matériel PAS +, probablement dû à la résorption d'une substance mucipare.

Notre étude a pour but de préciser si à une maldigestion certaine d'origine pancréatique, s'ajoute au cours des pancréatites chroniques des modifications de la muqueuse du grêle pouvant entraîner une malabsorption surajoutée. L'intégrité de la muqueuse intestinale au cours des pancréatites chroniques est notée en 1957 par Schiner (144) à propos de 9 malades ainsi que par Rubin et Brandborg (135) pour 6 autres malades en 1960.

Dans une autre étude portant sur 7 patients, Shiner et Doniach (145) en 1960 signalent par rapport à des sujets témoins un discret épaississement de la lamina propria sans pour cela conclure à une manifestation réelement pathologique.

Par contre en 1965, Madanagopalan et Shiner (109) constatent chez 9 malades un épaississement de la zone des cryptes de Lieberkühn et surtout des altérations de la muqueuse avec raccourcissement et élargissement des villosités.

Bernier (13) en 1966 relève également des anomalies de la muqueuse intestinale chez 2 de ses 5 malades présentent une pancréatite chronique avec phénomènes de malabsorption.

Enfin en 1966, Cheli (27) pratiquant une biopsie duodénale chez 12 malades atteints de pancréatite chronique confirmée chirurgicalement, rapporte les faits suivants : sur les 4 malades chez lesquels la pancréatite semble isolée, 3 d'entre eux ont des villosités élargies et raccourcies : et il existe au niveau du chorion un infiltrat lympho-plasmocytaire.

Il semble donc que dans un certain nombre de cas, l'atteinte pancréatique puisse entraîner des modifications histologiques de la muqueuse intestinale.

L'étude détaillée de Heully et Coll. (82) de la muqueuse duodéno-jéjunale à l'aide de la sonde de Debray, permet de faire chez 32 malades atteints de pancréatite chronique, les constatations suivantes :

— Sur 198 prélèvements pratiqués chez ces 32 malades, la muqueuse intestinale est strictement normale dans 73 % des cas, correspondant à 19 sujets.

— Des anomalies franches sont retrouvées chez 6 malades : ces anomalies portent sur les dimensions des villosités qui sont trapues, raccourcies, fusionnées à leur sommet réalisent un aspect d'atrophie villeuse partielle; cependant, 2 malades seulement présentent ces altérations sur tous les fragments examinés. Il s'y associe dans 3 cas un œdème avec infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion et dans 2 cas un amincissement de l'épithélium de revêtement; par contre les auteurs ne relèvent aucune anomalie des glandes ou de la muscularis mucosae.

— Enfin chez 7 malades, la muqueuse présente des modifications inconstantes : pour 5 d'entre eux, les villosités sont irrégulières dans 50 % des échantillons, les anomalies alternant sur un même fragment avec des aspects strictement normaux; dans 2 cas, il existe une infiltration inflammatoire du chorion. Les 2 autres malades se signalent par des altérations muqueuses peu nettes et un abondant infiltrat plasmocytaire du chorion; dans un cas, on note un œdème important des axes villositaires.

Ainsi sur 32 malades présentant une pancréatite chronique, 19 soit 60 % des cas présentent une muqueuse duodéno-jéjunale normale; chez 6 malades soit 18 % des cas, on note des anomalies franches notamment au niveau de la muqueuse duodénale; cette atrophie se signale par son caractère focal, elle est associée à un infiltrat inflammatoire aspécifique qu'il ne semble pas possible de rattacher à une affection du voisinage. Des anomalies plus légères sont suspectées chez 7 autres malades (22 % des cas) mais elles sont beaucoup plus discutables.

Ces données de la littérature étant exposées, comment expliquer les altérations incontestablement fréquentes de la muqueuse du grêle au cours des pancréatites chroniques :

Un premier point paraît essentiel : il s'agit le plus souvent de sujets éthyliques et nous avons envisagé et discuté dans un autre chapitre le rôle éventuel de l'alcool sur la muqueuse intestinale. Par ailleurs, s'il est logique de penser que la malabsorption est fonction de l'étendue des lésions bien plus que de leur degré, il peut y avoir en effet des atrophies importantes mais localisées, l'éventualité d'une atteinte fonctionnelle de l'entérocyte histologiquement normal a été envisagée par Debray et Coll. (39) : ces auteurs constatent, en effet, un retard d'absorption des graisses chez 3 malades sur 5 présentant une pancréatite avec muqueuse jéjunale normale sur le plan purement histologique. La malabsorption serait alors déterminée par une anomalie cytochimique probablement de nature enzymatique et affectant secondairement les fonctions d'absorption et de transport.

De plus au cours des pancréatites chroniques, divers autres facteurs peuvent intervenir dans le déterminisme de la malabsorption et s'associer à la maldigestion par déficit enzymatique exocrine. Tout récemment Rambaud et Coll. (129) ont relevé une ostéomalacie importante chez un homme de 32 ans, éthylique, porteur de pancréatite chronique calcifiante et d'un syndrome d'anse stagnante; or parmi les causes digestives de l'ostéomalacie, les deux étiologies précédentes paraissent occuper une place réduite. La double correction de l'insuffisance pancréatique et du syndrome de stase a permis la normalisation de la non-absorption intestinale de la vitamine D, liée en particulier à la déconjugaison des sels biliaires conjugués par la pullulation microbienne. Ainsi les altérations de la muqueuse du grêle constatées dans de nombreux cas de pancréatites chroniques sont en général modérées, focalisées et paraissent relever de plusieurs facteurs au premier rang desquels se placent la malnutrition et ensuite le dysmicrobisme.

Chapitre VIII

ATROPHIES VILLOSITAIRES ET MALADIE DE CROHN

Observation n° 17. — Madame Hu... Marthe, âgée de 75 ans, se plaint depuis février 70 de douleurs abdominales à type de colite et s'accompagnent d'épreintes et de ténesme. Il faut signaler en outre l'existence d'une diarrhée chronique, dont le début remonte à un an environ et à laquelle la malade n'avait pas attaché d'importance; or depuis quelque temps, cette diarrhée semble s'accentuer. La malade est alors hospitalisée dans le service le 28-2-70 pour bilan.

L'interrogatoire retrouve deux faits importants :

— Une cécité, séquelle de glaucome, apparue à l'âge de 27 ans.

— Surtout, une incontinence totale depuis une intervention récente pour fistule anale.

L'examen ne montre rien de particulier si ce n'est des signes d'athérosclérose en rapport avec l'âge de la malade.

Au point de vue biologique :

GR : 3 500 000.

GB : 8 200.

Vitesse de sédimentation : 106 mm à la 1re heure, 139 mm à la 2e.

Protides totaux : 65 g/l.

Albumine : 27,3 %.

Globulines : alpha 1 : 9,7 %; alpha 2 : 13,9 %; béta : 12,8 %; gamma : 36,3 %.

Calcémie : 80 mg.

Phosphorémie : 35 mg.

Glycémie, azotémie, bilan hépatique ne présentent pas d'anomalie.

En raison de la symptomatologie, on est orienté vers une affection rectosigmoïdienne que confirme la rectoscopie : outre deux vastes plaies atones de la marge anale, l'examen objective une rectocolite

ulcéreuse avec pseudopolypes de type granulomateux (vérification histologique).

Le lavement baryté signale les mêmes lésions muqueuses recto-sigmoïdiennes avec images diverticulaires.

Enfin la biopsie jéjunale, demandée en raison de la diarrhée chronique, montre (n° 69447) : « atrophie considérable portant à la fois sur l'épithélium de revêtement qui est simplifié et entièrement caliciforme, et sur les glandes en petit nombre. Le chorion est inflammatoire de façon diffuse sans autre élément en faveur d'une atteinte granulomateuse.

Signalons l'absence d'anomalie sur le transit du grêle.

Un traitement antibiotique par Pénicilline Colimycine injectables et Néomycine n'entraîne pas d'amélioration sensible de la diarrhée.

Après modification du traitement : Cortencyl 40 mg/j, Bismuth, salasopirine, la malade quitte le service et est adressée dans un service de convalescents.

Deux mois plus tard (mai 70), elle revient dans le service : l'état général est excellent, les signes digestifs ont disparu, il n'y a plus d'incontinence. Les examens radiologiques et endoscopiques recto-sigmoïdiens permettent de noter la disparition des signes d'inflammation et d'ulcération. Nous n'avons pas refait de biopsie jéjunale.

Au total : atrophie villositaire incomplète, degré II, avec syndrome diarrhéique chronique et lésions recto-coliques évoquant une colite granulomateuse ou ulcéreuse (maladie de Crohn).

Commentaires :

En dehors des atteintes duodénales ou iléales de la maladie de Crohn, l'atrophie villositaire paraît assez rare bien que la diarrhée soit le signe dominant de la maladie. Toutefois, le syndrome de malabsorption qui existe fréquemment peut être expliqué par la présence d'une ou de plusieurs sténoses entraînant en amont une stase avec pullulation microbienne et altérations du métabolisme des sels biliaires. Ce mécanisme de l' « anse borgne » a également été rapporté pour l'observation de bacillose intestinale avec atrophie villositaire partielle.

Dans une étude récente (1971) portant sur 186 malades, Krause et Coll. (101) rapportant l'existence d'une diarrhée dans 85 % des cas avec hyposidérémie et déficit en B 12 (inférieur à 150 gammas/

ml) dans 75 % des cas. Ceci témoigne nettement des perturbations de l'absorption intestinale portant principalement sur l'absorption du fer et de la vitamine B12, plus rarement de l'acide folique. Dans 20 % des cas, il existe des troubles nutritionnels sévères avec hypoprotidémie et même œdèmes. Ces résultats sont confirmés par les publications de Dotevall et Coll. (45) en 1968 et de Hertzberg et Coll. (81) en 1969.

Le traitement chirurgical correct entraîne souvent une normalisation du déficit en B12 et en acide folique, prouvant par là l'existence d'un véritable syndrome de l'anse borgne à un stade pré-opératoire.

Chapitre IX

ATROPHIES VILLOSITAIRES ET DIABETE

Observation n° 18. — Monsieur Gau... Yves, âgé de 42 ans, est admis dans le service au mois de septembre 1969 pour polyarthralgies avec hyperuricémie.

Ce malade a présenté à l'âge de 13 ans un rhumatisme articulaire aigu non compliqué; il est en outre goutteux depuis une dizaine d'années, les crises se renouvelant tous les 2-3 ans.

Actuellement sont apparues des polyarthralgies prédominant au niveau des poignets et des articulations tibio-tarsiennes; les examens biologiques pratiqués à domicile ont montré une hyperuricémie à 1,12 g/l ainsi qu'une hyperlipémie à 24 g.

Le malade est alors hospitalisé pour bilan complémentaire.

L'examen à l'entrée ne note rien de particulier au point de vue ostéo-articulaire; sur le plan cutané, il existe quelques petits placards érythémateux avec une fine desquamation thoracique; on ne trouve pas de xanthomes. Le reste de l'examen ne montre que des signes d'intoxication éthylique.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

GR : 4 600 000.
GB : 7 200.
Vitesse de sédimentation : 7 mn à la 1re heure, 20 mn à la 2e heure.
Fer sérique : 252 gamma.
Glycémie oscillant entre 1,25 et 1,45 g/l.
Azotémie normale.
Bilan hépatique subnormal; taux de prothrombine à 95 %.
Lipides totaux : 22 g/l.
Cholestérol : 2,20 g/l.
Protides totaux : 70 g/l dont 53 % d'albumine; 5 % d'alpha 1; 9 % d'alpha 2; 14 % de béta; 19 % de gamma.

Calcémie normale.
Séro diagnostic de Wright : négatif.

L'exploration fonctionnelle pancréatique montre des résultats dans les limites de la normale; par contre l'hyperglycémie provoquée est légèrement pathologique compatible avec un état de paradiabète : glycémie de base 1,20 g, flèche à 1,96 g, retour à la normale ralenti.

Dans un tel contexte articulaire et éthylique associé à des troubles métaboliques, nous avons pratiqué une *biopsie jéjunale* (n° 62 312).

« Muqueuse intestinale à structure profondément remaniée; les villosités sont de forme très irrégulières, élargies, empâtées et à extrémité souvent effilée. Les cryptes sont peu développées; la proportion de cellules caliciforme est très importante; le chorion est infiltré d'éléments mononucléés ».

Sous l'influence du régime, le bilan biologique et en particulier le fer sérique et les lipides totaux est revenu à des taux normaux.

Conclusion : Atrophie villositaire incomplète, degré I, sans traduction clinique ni biologique évidente, entrant dans le cadre d'une hyperlipémie avec hyperuricémie chez un éthylique goutteux présentant en outre des troubles de la glycorégulation.

Observation n° 19. — Monsieur So... Jean, âgé de 70 ans, entre dans le service salle Vaquez, pour rééquilibration de son diabète. Il s'agit d'un ancien déporté ayant présenté au cours de sa captivité un ulcère gastro-duodénal traité médicalement. Le diabète a été découvert en 1965 au cours d'un examen systématique, il est équilibré par 40 u. d'insuline-protamine-zinc. Le malade garde cependant de grosses séquelles oculaires, cataracte bilatérale et glaucome du côté gauche.

Actuellement, la cause du déséquilibre du diabète semble être due à une diarrhée liquide, fétide, d'installation récente. Le malade est alors hospitalisé au mois de janvier 1970.

L'état général à l'entrée est très altéré avec anorexie, amaigrissement notable, il existe un fébricule à 38°; l'examen clinique est sans anomalie, la cuti-réaction à la tuberculine est positive.

Des examens biologiques, on retient :

GR : 4 700 000.
GB : 17 800 dont 83 % de polynucléaires neutrophiles.

Vitesse de sédimentation : 55 mm à la 1re heure, 95 mm à la 2e heure.

Culot urinaire légèrement perturbé avec une légère albuminurie.

Glycémie : 0,62 g à 8 heure; 2,32 g à 15 heure.

Azotémie : 0,30 g.

Bilan électrolytique sanguin : Na : 142 meq/l; K : 3,8 meq/l.

Calcémie : 95 mg/l.

Protides totaux : 65 g/l dont 40 % d'albumine.

Globulines : alpha 1 : 7 % ; alpha 2 : 13 % ; béta : 15 % ; gamma : 24 %.

Taux de prothrombine : 100 %.

L'exploration fonctionnelle du grêle a comporté :

— une hyperglycémie provoquée sous insulinothérapie : elle montre une glycémie de base qui reste à 0,50 g pendant une heure, la flèche d'hyperglycémie étant élevée et tardive.

— Un test au D xylose : xylosurie des 5 heures à 5,25 g.

— Une biopsie jéjunale (n° 68 258) : « atrophie importante des villosités, les cellules de recouvrement restant différenciées. Le chorion est le siège d'un infiltrat lympho-plasmocytaire et d'un œdème très important dans le plan des glandes : atrophie jéjunale de moyenne intensité. »

La recherche d'une étiologie à cette atrophie a nécessité toute une série d'examens complémentaires notamment :

— Un bilan radiologique digestif, TGD avec duodénographie hypotonique, LB : il ne montre pas de lésion organique.

— Un examen parasitologique des selles : négatif.

— L'examen bactériologique des selles met en évidence une flore banale d'entérocoques avec de rares protéus mirabilis.

— Enfin, les biopsies étagées pratiquées au niveau de l'estomac, du foie, du rectum, révèlent une inflammation superficielle sans lésion spécifique.

Le diagnostic retenu est celui de diarrhée aiguë d'origine infectieuse et sensible au traitement antiseptique (diarsed 6 comprimés par jour).

Le diabète quant à lui, a été rééquilibré à l'aide de 35 unités d'insuline ultra lente Novo et d'un régime à 2 400 calories.

Conclusion : atrophie villositaire incomplète, stade II, avec diarrhée aiguë mais sans syndrome biologique de malabsorption, chez un diabétique.

Commentaires :

Si l'existence d'une atrophie villositaire avec diarrhée voire malabsorption n'est pas rare chez les sujets diabétiques, la pathogénie de la stéatorrhée n'est pas encore clairement établie. Aussi en est-on réduit à des hypothèses où interviennent l'atteinte du système nerveux, la prolifération bactérienne gastrique ou intestinale, le dysfonctionnement pancréatique d'origine exocrine ou l'altération de la muqueuse intestinale. Dans le but de répondre à un certain nombre de ces problèmes, Whalen et Coll. (167) en 1969 ont testés 13 malades âgés de 21 à 63 ans, atteints de diarrhée diabétique et indemnes de toute autre affection gastro-intestinale, hépatique, neurologique ou endocrinienne. La diarrhée est apparue quelques mois à quelques années après la découverte du diabète et selon les observations de Malins (110) et de Rundles (137) est en rapport avec le déséquilibre de celui-ci. En outre Muri (124) met l'accent sur l'importance des facteurs émotionnels et notamment du caractère nocturne de cette diarrhée, et Whalen et Coll. (167) notent chez 8 de leurs malades une rechute au cours d'un épisode dépressif. Cependant si elle évolue de façon imprévisible, elle ne retentit que rarement et de façon durable sur l'état général et Malins (110) ainsi que Whalen (167) n'ont jamais observé de déséquilibre hydro-électrolytique. La malabsorption lorsqu'elle existe, semble selon Ellenberg (52) exclusivement limitée aux graisses; le rapport de Whalen et Coll. (167) fait état d'une stéatorrhée dans 5 cas sur 13, parfois très importante : 75 g/24 h. Par contre la créatorrhée n'est retrouvée que dans 1 cas sur 3, le test de Schilling est normal chez les 5 sujets testés et le test au D xylose n'est pathologique que dans 1 cas sur 11, chez un malade présentant une insuffisance rénale sévère. Les auteurs ne retrouvent pas de déficit pancréatique exocrine, de troubles vitaminiques ou de perturbation du métabolisme phospho-calcique.

L'étiologie de cette stéatorrhée reste cependant obscure; Whalen et Coll. (167) émettent l'hypothèse d'une distribution anormale des lipides au niveau intestinal ou d'un défaut de synthèse des triglycérides par la muqueuse intestinale comme Mansbach (111) l'a signalé au cours du syndrome de Zollinger-Ellison. Pour Dotevall (44) la fermentation par atonie gastrique et hypochlorhydrie serait susceptible d'irriter la muqueuse intestinale et de déterminer des phénomènes diarrhéiques; cependant Whalen et Coll. (167) contestent cette hypothèse devant l'absence d'hypochlorhydrie ou d'atonie gastrique chez leurs malades. Le problème d'une pullulation microbienne gastro-intestinale a été alors évoqué par de nombreux auteurs : Malins (110), Sumi (154), Green (70) devant l'amélioration de la diarrhée sous l'effet du traitement antibiotique; Vinnick (165) conteste de façon formelle l'action du traitement antibiotique

et Whalen et Coll. (167) ne notent que dans 1 cas sur 11 la présence au niveau de l'estomac de germes Gram négatif sensibles à la tétracycline; ces auteurs n'excluent cependant pas la possibilité d'une infection bactérienne spécifique ou virale.

En raison de la fréquence des complications neurologiques chez les diabétiques, Malins (110), Ellenberg (52) et Rundles (137) ont rattaché les désordres diarrhéiques à une atteinte du système nerveux autonome : en 1953, Martin (114) a, en effet, signalé la dégénérescence des fibres nerveuses autonomes chez des malades présentant une neuropathie diabétique; les chaînes sympathiques et parasympathiques peuvent, en effet, présenter certaines anomalies dans le cas de diarrhée diabétique : si l'innervation intestinale sous muqueuse et myentérique apparaît normale à Vinnick (165), Drewes (47), Berge (10) et Whalen (167), de même que le sympathique thoraco-lombaire et présacré, Rundles (137) en 1945 signale la dégénérescence du ganglion coeliaque et François (59) en 1958 décrit des altérations du plexus myentérique chez des malades atteints de neuropathie diabétique. On peut objecter à ces observations qu'aucune étude n'a été faite par rapport à des sujets témoins. Cependant Hensley (77) en 1968 a noté chez 3 malades atteints de diarrhée diabétique des lésions dendritiques des ganglions sympathiques pré et para vertébraux qui n'existent ni chez des malades sans neuropathie, ni chez des sujets présentant une atteinte nerveuse d'une autre origine, éthylique par exemple. De même, on a signalé par des données radiologiques des troubles de la motricité intestinale avec accélération ou ralentissement du transit; les études de Whalen et coll. avec le D xylose (167) ont révélé chez 8 sujets diabétiques un ralentissement du transit iléal de 50 % par rapport à des sujets témoins, ainsi qu'une augmentation à ce niveau du volume alimentaire; aucune explication satisfaisante de ce phénomène n'a pu être trouvée, l'absorption de l'eau et du sodium étant satisfaisante chez ces malades.

Enfin, se basant sur les observations de Youmans (169) et de De Rezende (42), Whalen et coll. (167) ont pratiqué une étude pharmacologique de la motricité intestinale au cours des diarrhées diabétiques. Leurs résultats sont concluants : la réponse analgésique à la distention jéjunale témoigne d'un trouble de l'innervation sympathique afférente, l'action sur la motricité intestinale de la L épinéphrine, de la L norépinéphrine et de la méthacholine met en évidence l'intégrité des fibres afférentes sympathiques et parasympathiques. Ces agents sympathomimétiques corrigent en outre l'hypotension orthostatique si fréquente chez ces malades et consécutive à un déficit périphérique en catécholamines. Au total, si l'innervation des fibres afférentes intestinales est perturbée chez ces diabétiques, aucune preuve n'a pu être apportée quant à l'origine iléale de cette

diarrhée d'autant plus qu'aucune étude sur la motricité et les échanges au niveau du colon n'a été pratiquée.

Récemment Duret et Coll. (49) ont classé les diarrhées diabétiques en deux types :

— La diarrhée neuropathique des diabétiques jeunes, instables, qui peut se compliquer d'une stéatorrhée intermittente. Le mécanisme physiopathologique de cette diarrhée serait en rapport avec l'atteinte du système nerveux autonome périphérique ou mésentérique.

— La stéatorrhée par entéropathie au gluten qui s'observe chez les diabétiques âgés dont le diabète est stable et non compliqué; elle n'est certainement pas l'aboutissement de la stéatorrhée neuropathique. Les rapports existant entre l'entéropathie au gluten et ces diabètes ne sont pas bien éclaircis. Il ne s'agit peut être que d'une association fortuite au cours de laquelle les deux maladies s'influencent l'une l'autre pour revêtir un caractère un peu particulier. Le diabète favorise-t-il, à l'occasion de troubles métaboliques l'intolérance au gluten ? La malabsorption protège-t-elle le diabétique contre les complications vasculaires et nerveuses ?

En attendant d'élucider la physiopathologie des stéatorrhées diabétiques, on peut conserver la classification proposée par ces auteurs en deux catégories de malades :

— le diabétique avec une sprue authentique,

— le diabétique avec entéropathie neurotonique.

Chapitre X

ATROPHIES VILLOSITAIRES D'ORIGINE INDETERMINEE

Observation. n° 20. — Monsieur Seg... Gabriel âgé de 38 ans, se plaint depuis six mois environ de douleurs épigastriques à type de crampes, et calmées par l'alimentation. Un traitement antiulcéreux a été prescrit et s'est révélé inefficace. Le malade est alors adressé dans le service en juin 1970.

A l'examen, il n'existe qu'une légère douleur au niveau du flanc droit, le foie et la rate sont de volume normal, le transit digestif est satisfaisant.

Au point de vue biologique, on ne relève pas de grandes anomalies:

GR : 5 100 000.

GB : 9 800.

Vitesse de sédimentation : 3 mm à la 1re heure, 7 mm à la 2e heure

Glycémie, azotémie, bilan hépatique, calcémie et protides totaux sont dans les limites de la normale.

Le test au D xylose est normal, la biopsie jéjunale (n° 73 870) montre une « muqueuse assez bien dessinée mais dont les villosités sont basses et souvent élargies; pas de dédifférenciation de l'épithélium absorbant; chorion œdémateux, infiltré de manière diffuse et modérée par des éléments lympho-plasmocytaires. »

Les divers examens radiologiques (T.G.D.) et endoscopiques n'ont pas permis de déceler l'origine de cette atrophie.

Le malade quitte le service avec un traitement antispasmodique associé à des pansements et des désinfectants intestinaux. Depuis sa sortie, nous n'avons pas reçu de ses nouvelles.

Conclusion : Atrophie villositaire incomplète de degré I, sans traduction clinique ou biologique chez un malade présentant une symptomatologie digestive évoquant avant tout des troubles fonctionnels.

Observation n° 21. — Monsieur Gon... Raphaël, âgé de 46 ans se plaint depuis une trentaine d'années de douleurs épigastriques irrégulières, survenant par crises de 15 jours et accompagnées d'une diarrhée de 7 à 8 selles quotidiennes, liquides, de couleur normale.

La persistance de ce syndrome douloureux évoluant sur un fond continu, motive son hospitalisation dans le service où il entre au mois de mars 1967. L'examen clinique ne montre rien de particulier chez cet homme en bon état général.

Au point de vue biologique :

GR : 5 700 000.

GB : 4 800.

Vitesse de sédimentation : 5 mm à la 1re heure, 35 mm à la 2e heure.

Glycémie, azotémie, bilan électrolytique sont dans les limites de la normale.

En raison de la diarrhée, on pratique un examen chimique des selles : il existe une augmentation des graisses neutres et des acides gras, il n'y a pas de troubles dans l'activité lipasique duodénale.

Le bilan radiologique digestif, T.G.D. et L.B. ne signale pas de lésion radio visible; le transit du grêle montre un aspect de grêle fonctionnel.

Ces premiers examens étant négatifs, le malade quitte le service en avril 67 avec un traitement par Bismuth et Colipar.

Il est revu à la consultation le 9-5-67 : l'état clinique s'est amélioré,il passera cependant quelques jours dans le service pour bilan biologique complémentaire et notamment une exploration dynamique du grêle : celle-ci sera négative comme en témoignent le test au D xylose (5 g) et l'absence de stéatorrhée.

Il existe cependant un certain degré d'atrophie villositaire d'après le résultat de la biopsie jéjunale (n° 29 144) : « les villosités muqueuses sont peu développées et de taille assez irrégulière; l'aspect général de la surface est plus cryptique que villeux; le chorion présente une infiltration inflammatoire chronique polymorphe, d'intensité moyenne, de répartition assez inégale. Dans les territoires les plus infiltrés les bordures épithéliales présentent une importante activité mitotique de régénération; il n'y a pas d'anomalie des plateaux striés. »

Il s'agit donc d'une atrophie villositaire incomplète de degré II, avec diarrhée chronique motrice, sans traduction biologique sur le plan de l'absorption intestinale.

Observation n° 22. — Monsieur Co... Henri, âgé de 56 ans est hospitalisé dans le service au mois de février 1969 pour le bilan d'une diarrhée chronique.

L'interrogatoire permet de relever parmi ses antécédents un épisode bacillaire ancien avec adénite suppurée, et des épisodes dépressifs répétés.

La diarrhée s'est installée 6 semaines avant son hospitalisation actuelle, elle est faite de l'émission journalière de 3 à 4 selles liquides, sanglantes mais non graisseuses.

L'examen clinique à l'entrée ne révèle rien d'anormal si ce n'est une discrète altération de l'état général avec amaigrissement de 3 à 4 kg.

Parmi le bilan paraclinique pratiqué, on retient essentiellement :

Formule numération : normale.
Vitesse de sédimentation : 33 mm à la 1re heure.
Azotémie, glycémie : normales.
Bilan hépatique normal avec un taux de prothrombine à 87 %.
Bilan électrolytique sanguin : Na : 140 meq/l. K : 3,3 meq/l.
Protides totaux : 72 g/l.
Exploration fonctionnelle pancréatique normale.

En l'absence de signes biologiques en faveur d'une malabsorption, on a cependant pratiqué une étude dynamique de l'intestin grêle :

— Test au D xylose : xylosurie des 5 heures à 3,60 g.

— Dosage des graisses dans les selles : 3,50 g par 24 heures.

— Biopsie jéjunale (n° 37 465) : « muqueuse formée de villosités basses, trapues bordées presque uniquement par des cellules de type muqueux. »

Les investigations à visées étiologiques se révèlent négatives en particulier :

— L'examen parasitologique de selles.

— La recherche de BK dans les selles et les crachats en raison des antécédents.

— La rectoscopie qui ne révèle qu'un polype bénin.

— Le bilan radiologique digestif : le lavement baryté objective un mégadolichocolon sans autre lésion; sur le transit du grêle il existe un aspect de « grêle fonctionnel » associant dilatation des anses, stase et floculation de la baryte.

En l'absence d'une étiologie inflammatoire, parasitaire, infectieuse ou tumorale, on est amené à porter le diagnostic d'atrophie villositaire partielle au stade I, avec diarrhée chronique mais sans syndrome de malabsorption.

Sous l'influence du seul régime d'épargne digestive, le syndrome diarrhéique s'est considérablement amélioré; depuis sa sortie, le malade a été perdu de vue.

Observation n° 23. — Monsieur Heu, 45 ans, est adressé dans le service de Médecine en janvier 1970 pour bilan cardiaque.

Hospitalisé récemment en Pneumologie pour bilan asthmatique, lequel sera d'ailleurs négatif, il a présenté une décompensation de sa cardiosclérose qui a motivé son transfert dans un service spécialisé.

A l'entrée, tachycardie à 110, galop mésodiastolique, souffle systolique de pointe, confirment l'atteinte cardiaque.

ECG : rythme sinusal, bloc de branche gauche avec surcharge gauche. Le reste de l'examen cardiaque et général ne montre pas d'anomalie. Au point de vue biologique :

GR : 4 700 000
GR : 11 800 à prédominence de polynucléaires
Fer sérique : 40 gamma pour cent
Glycémie et azotémie normales ainsi que le bilan hépatique et le bilan électrolytique sanguin et urinaire.
Protides totaux : 62 g/l.
Electrophorèse dans les limites de la normale.

Au total, une insuffisance cardiaque primitive sans grandes anomalies biologiques.

Dans l'éventualité d'une amylose, on pratique une biopsie du grêle (n° 67.127) « le prélèvement est une muqueuse déchiquetée où l'on trouve une atrophie villositaire certaine et une dédifférenciation massive des cellules de revêtement. On rencontre également des débris de muqueuse œsophagienne. La recherche de métachromasie est négative, celle du fer ne montre que de rares macrophages surchargés dans le chorion; atrophie villositaire déjà considérable, difficile à chiffrer en raison de l'aspect fragmenté du prélèvement. »

Cette atrophie villositaire sans traduction clinique et sans syndrome de malabsorption : test au D xylose à 8,9 g, semble de nature indéterminée. Le transit du grêle est normal, les prélèvements biopsiques au niveau de la muqueuse rectale n'ont pas montré de signes de dégénérescence amyloïde ni d'hémochromatose.

Sa cardiopathie s'est rapidement améliorée à l'aide du repos, du régime et des tonicardiaques.

Le malade a été revu quatre mois plus tard en bon état général, sans aucune symptomatologie clinique ou biologique, qui confirme

donc l'absence de malabsorption et ce malgré un fer sérique bas et une légère hypoprotidémie.

En conclusion : atrophie villositaire incomplète de nature indéterminée, et probablement très localisée.

Observation n° 24. — Monsieur Duc... François, âgé de 71 ans, est un retraité de Gendarmerie dont les antécédents pathologiques sont nombreux :

— de 1923 à 1934, il a séjourné dans des régions d'endémie amibienne; il y a contracté une diarrhée, mais les divers examens parasitologiques des selles sont toujours restés négatifs.

— Ce bronchitique chronique a présenté pour la première fois une décompensation cardiaque en 1923, à la suite d'un épisode grippal, ce qui lui vaut d'être hospitalisé dans le service du Professeur Dardenne.

En fait, à l'entrée, le malade pose trois problèmes :

1. un problème cardiaque avec insuffisance cardiaque mixte par sclérose artérielle et pulmonaire,

2. un problème hématologique où on note la persistance du syndrome hépatosplénique découvert en 1968 et qui s'accompagne d'une hyperleucocytose, posant le problème d'un syndrome myéloprolifératif et en particulier d'une splénomégalie myéloïde.

3) Enfin, un problème digestif en raison d'une diarrhée chronique, faite de selles glaireuses, puis graisseuses, au nombre de 2 à 3 par jour. L'examen révèle une volumineuse hépatomégalie avec splénomégalie, une ascite et des œdèmes des membres inférieurs; il n'y a pas de masse abdominales palpable, l'examen ganglionnaire ne note qu'une adénopathie sus claviculaire droite.

Au point de vue biologique :

G.R. : 5 300 000
GB : 19 800 dont 94 % de polynucléaires
Vitesse de sédimentation : 2 mm à la 1re heure, 5 mn à la 2e heure.
Fer sérique : 39 gamma pour cent ml
Bilan électrolytique sanguin, glycémie, azotémie et bilan hépatique sont normaux.
Calcémie : 79 mg/l
Protides totaux : 51 g/ dont 43 % d'albumine
Globulines : alpha 1 : 11 % — alpha 2 : 13 ‰ — béta : 18 % — gamma : 15 %.

On est donc orienté vers un syndrome de malabsorption, dont

l'exploration complémentaire a comporté :

— une rectroscopie qui est normale ainsi que la biopsie rectale;

— un test de Schilling normal lui aussi avec 14 % de vitamine B^{12} excrétée;

— une biopsie jéjunale (n° 67808) : « une muqueuse intestinale très atrophique et totalement dédifférenciée avec une sclérose importante du chorion; ce chorion est peu infiltré d'éléments inflammatoires; on ne retrouve pas d'élément métachromatique ni de macrophages PAS +. L'épithélium de revêtement est exclusivement formé de cellules caliciformes. »

Le transit gastro-duodénal avec transit du grêle n'a pas permis de mettre en évidence de lésion radiovisible.

Les œdèmes ont progressivement disparu avec le régime sans sel associé aux tonicardiaques ainsi que des perfusions d'albumine humaine qui ont fait remonter le taux des protides sanguins à 58 g/l.

En février 1970, il quitte le service pour être adressé en Médecine Sud en vue d'un bilan digestif et hématologique complémentaires.

Ainsi la formule numération montre les mêmes anomalies avec une réticulocytose à 90 000 et un fer sérique à 34 gamma pour cent ml.

Les phosphatases alcalines leucocytaires sont très élevées avec un score 188. La ponction biopsie osseuse, pratiquée au niveau de l'aile iliaque, ne signale pas de myélofibrose, compte tenu de l'âge du sujet.

Au point de vue digestif, le bilan biologique est identique au précédent, l'immunoélectrophorèse montre une image normale avec une augmentation des gamma M.

Enfin, la recherche de stéatorrhée dans les selles s'est avérée négative.

Le traitement symptomatique associant aldactone, tonicardiaques et perfusions d'albumine humaine et de protéolysats, entraîne la disparition de la diarrhée, la fonte des œdèmes et l'amélioration de l'état général.

Le malade quitte le service en avril 70; nous n'avons pas reçu depuis de ses nouvelles.

Conclusion : Atrophie villositaire, stade III, sans syndrome de malabsorption, et d'origine indéterminée chez un malade non exploré complètement.

Observation n° 25. — Monsieur Tchou... Basil, âgé de 68 ans est hospitalisé dans le service du Professeur Planques le 1er octobre 1969; l'hospitalisation a été motivé par la découverte d'une dermatose pemphigoïde bulleuse, qui associée à un état de cachexie, avait fait envisager un syndrome paranéoplasique.

Ce malade présente des antécédents de tuberculose pulmonaire découverte en 1960 et traitée pendant 3 ans, depuis, il accuse des bronchites hivernales récidivantes.

Son médecin traitant pratique à domicile un bilan radiologique comportant radiographie pulmonaire, transit gastro-duodénal et lavement baryté : devant l'absence de lésions organiques radiovisibles, il fait hospitaliser le malade pour bilan complémentaire.

A l'entrée, on note un état général profondément altéré avec amaigrissement (le malade pèse 46 kilos pour 1,70 m) asthénie, anorexie. Au point de vue clinique, la TA est à 15/8, il existe un tremblement des extrémités, une importante hépatomégalie sans splénomégalie ni adénopathies périphériques. Pas d'œdèmes des membres inférieurs, pas de troubles du transit digestif. L'examen pulmonaire montre des râles bronchiques disséminés en rapport avec la toux et l'expectoration purulente; il faut signaler à l'EFR une diminution importante de la capacité vitale et du VEMS.

Au point de vue biologique :

GR : 4 700 000

GB : 10 000 à prédominence de polynucléaires

Vitesse de sédimentation : 40 mm à la 1re heure, 70 mm à la 2e heure.

Protides totaux : 71 g/l dont 20 % d'albumine

Globulines : alpha 1 : 8 % — alpha 2 : 12 % — béta et gamma : 47 %.

Calcémie : 85 mg/

Phosphorémie : 30 mg/l

Le bilan radiologique n'a pas permis de mettre en évidence l'origine de cette cachexie, en particulier, on élimine une origine bacillaire sur l'aspect radiologique des poumons et le bilan bactériologique.

Le malade quitte le service le 23 octobre avec un traitement anabolisant.

Il est revu au mois de janvier 1970 à l'occasion d'un épisode d'insuffisance rénale par néphrite intersticielle d'origine hématogène à point de départ probablement infectieux pulmonaire.

Lorsqu'il entre dans le service, sa cachexie s'est encore aggravée, il présente de volumineux œdèmes des membres inférieurs; non

azotémie est à 2,20 g, la cléarence à la créatinine est effondrée à 8 ml/mn.

La glycémie est normale, le reste du bilan biologique ne montre pas de grandes modifications par rapport à celui d'octobre 69.

Le bilan complémentaire permet d'éliminer successivement :

— une néoplasie d'après l'aspect radiologique digestif et rénal,

— une amylose : la biopsie rectale est négative; il existe probablement une amylose rénale mais la biopsie rénale n'a pas été pratiqué.

— une dysglobulinémie : l'immunoélectrophorèse révèle une hyper béta-gamma globulinémie de type cirrhotique sans anomalie immunochimique; le myélogramme est normal.

Reste la possibilité d'une malabsorption d'autant plus que la biopsie jéjunale (n° 68460) révèle l'existence d'une « atrophie des villosités avec peu de dédifférenciation caliciforme; l'œdème et l'infiltrat inflammatoire du chorion est modéré et s'accompagne d'une légère production collagène. »

Le malade est alors adressé au service de Médecine Sud pour une exploration complémentaire du grêle :

— le test au D xylose est normal,

— la coprologie fonctionnelle n'a pas montré l'existence d'une stéatorrhée microscopique (2,48 g par 24 heure).

— l'épreuve à la PVP marquée n'a pu être effectué, le malade étant constipé

— le fer sérique est à 32 gamma pour cent ml.

On complète le bilan par une laparoscopie qui montre un foie augmenté de volume dont la surface est remaniée et la capsule épaissie et blanchâtre. La ponction biopsie hépatique est sans anomalie.

Notons que le bilan biologique hépatique est dans les limites de la normale, seule la rétention de la BSP est à 10 % à la 45e mm. Enfin, le transit du grêle est normal.

Le malade quitte le service le 25 avril; en raison des antécédents tuberculeux et bien qu'aucune preuve bactériologique ne soit venue confirmer cette hypothèse, on propose un traitement antibacillaire d'épreuve par rimifon 450 mg et rifadine 2 gélules; ce traitement sera abandonné au bout de 20 jours.

Au total, ce malade pose plusieurs problèmes :

— un problème pulmonaire avec des séquelles bacillaires compliquées de broncho-emphysème sans retentissement cardiaque.

— une dégénérescence des parenchymes par déficit alimentaire,

— un problème digestif avec dysglobulinémie et hypoalbuminémie, bien qu'aucun syndrome de malabsorption n'ait été prouvé.

— enfin une possible dysendocrinie et notamment d'une hyperthyroïdie en raison des signes cliniques et d'une nette augmentation du métabolisme basal (+ 30 %). A cet effet, on propose un traitement antithyroïdien d'épreuve par néomercazole que le malade suivra à domicile. Nous n'avons pas reçu depuis de ses nouvelles.

Conclusion : Atrophie villositaire incomplète, stade II, sans syndrome de malabsorption clinique ou biologique, et d'origine indéterminée.

Observation n° 26. — Madame Can... Micheline, âgée de 39 ans, est hospitalisée dans le service au mois d'avril 1970 pour le bilan d'une diarrhée chronique.

Elle signale parmi ses antécédents une appendicectomie à l'âge de 17 ans et une ovariectomie droite en 1964 pour kyste de l'ovaire.

En 1963, apparaissent des œdèmes des membres inférieurs qui persisteront pendant 2 à 3 mois puis disparaîtront spontanément.

Son histoire actuelle débute en décembre 1968 avec une diarrhée abondante faite de 7 à 8 selles par jour, pâteuses, sans émission de sang. Progressivement, les œdèmes des membres inférieurs réapparaissent, l'état général se détériore, l'amaigrissement devient intense (10 kilos en 5 mois) ; la malade est alors admise à l'hôpital d'Auch au mois d'avril 69 : le diagnostic porté à cette époque est celui de cirrhose hépatique; après un traitement symptomatique, la malade sort améliorée en juin.

En octobre 69, reprise de la diarrhée et des œdèmes, elle est à nouveau hospitalisée à Auch jusqu'en décembre 69. Le bilan biologique à cette époque montre une protidémie à 53 g/l et des signes d'insuffisance hépatique; la formule numération est normale.

L'amélioration n'est cependant que passagère, la diarrhée entraîne un amaigrissement intense, la malade pèse 35 kg lorsqu'elle entre dans le service en avril 70.

L'examen clinique ne signale rien de bien particulier chez cette malade non fébrile, sans troubles trophiques majeurs. Il existe cependant quelques œdèmes des membres inférieurs, le signe de Chvosteck est positif. Enfin le poids des selles est compris entre 400 et 700 g par 24 heures.

Au point de vue biologique :

GR : 5 400 000
GR : 7 800 la numération est normale
Fer sérique : 66 gamma pour cent ml

Glycémie comprise entre 0,50 g et 0,65 g
Azotémie : 0,23 g
Bilan électrolytique sanguin : Na : 136 meq/l — K : 2,6 meq/l.
Protides totaux : entre 38 et 40 g
Albumine : 54 %
Globulines : alpha 1 : 2 % — alpha 2 : 6 % — béta : 13 % — gamma : 25 %.
Calcémie : 65 puis 58 mg/l
Phosphorémie : 21 puis 27 mg
Taux de prothrombine : 22 %.

On évoque alors un syndrome de malabsorption; l'exploration complémentaire du grêle confirmera cette hypothèse :

— test au D xylose : 1,92 g
— la recherche de stéatorrhée est positive : 10 à 12 g par 24 heures
— le test de Schilling montre une élimination de vitamine B^{12} très pathologique (0,27 %, la normale se situant entre 8 et 25 %)
— par contre, le test se Gordon est normal : 1,03 %.

La biopsie jéjunale (n° 72126) montre « une muqueuse très inflammatoire à chorion abondamment infiltré de leucocytes polymorphes et de plasmocytes. Les villosités sont déformées, mal individualisées, bordées en grande partie par des cellules caliciformes riches en mucus. Les cellules à plateau strié sont peu nombreuses, limitées à la partie profonde des culs de sac glandulaires involutifs. »

Les diverses investigations à la recherche d'une affection parasitaire, infectieuse ou tumorale se sont avérées négatives :

Ainsi, le bilan radiologique digestif (transit gastro-duodénal, transit du grêle et lavement baryté) n'a pas permis de mettre en évidence de lésion organique; tout au plus le transit du grêle montre-t-il une distention des anses par une aérocolie.

L'artériographie bisélective du tronc coeliaque et de l'artère mésentrique supérieure est normale.

Il existe une jéjunite infectieuse d'accompagnement à staphylocoques dorés. A noter enfin à l'immuno-électrophorèse un déficit immunitaire portant sur les gamma M; les gamma A et les gamma G paraissent normales.

L'hypothèse d'une maladie coeliaque est alors évoquée : un essai thérapeutique par le régime sans gluten est institué pendant 15 jours mais sans résultats; on décide d'y adjoindre un traitement symptomatique par perfusions d'albumine humaine, calcium, vitamines B, vitamine K et antibiotiques (hexacycline à la dose de 1,50 g par jour). Au bout d'un mois, les selles sont moulées bien que tou-

jours abondantes (420 à 560 g par 24 h), l'état général s'améliore, le bilan biologique se normalise. On décide alors de laisser sortir la malade.

Elle est rehospitalisée en septembre 1970 pour la poursuite du bilan étiologique. L'état général est alors conservé malgré un léger amaigrissement de 3 kilos depuis sa dernière hospitalisation, l'examen clinique est négatif, il n'y a pas de diarrhée, le poids des selles n'est plus que de 200 g environ par jour. Par contre, le bilan biologique reflète toujours les conséquences de la malabsorption :

— calcémie à 71 mg/l
— protides totaux à 55 gr dont 40 % d'albumine
— il existe toujours une stéatorrhée importante à 11 gr/24 h
— le test au D xylose est à 3,75 g.

Le nouveau transit du grêle se révèle identique au précédent. Par contre la lymphographie montre une opacification anormale des territoires médiastineux du côté gauche avec visualisation de deux petites adénopathies rétro-claviculaires gauche; il existe en outre des opacifications des territoires hépatiques et pulmonaires témoignant d'un blocage au niveau de la région coeliaque.

Conclusion : Atrophie villositaire, stade III, avec syndrome de malabsorption clinique et biologique amélioré par le régime sans gluten associé au traitement antibiotique, mais dont l'origine est encore indéterminée.

Observation n° 27. — Monsieur Cor... Jean, âgé de 44 ans, est hospitalisé dans le service au mois de décembre 1969 pour le bilan d'une diarrhée chronique.

Il s'agit d'un bronchitique chronique, porteur en outre de bronchectasies localisées pour lesquelles il subit en 1959 une lobectomie inférieure gauche. La maladie actuelle débute en 1967 par une diarrhée faite de 2 à 3 selles quotidienne, fétides, pâteuses et glaireuses Cette diarrhée se poursuit jusqu'en 1969, date à laquelle l'état général est discrètement altéré. En septembre 1969, le malade subit une intervention pour fistule anale.

A l'entrée, le sujet est asthénique, anorexique, subfébrile. La palpation montre un abdomen souple, la fosse iliaque droite est légèrement gargouillante, le foie et la rate sont de volume normal; il n'y a pas de signes rhumatismaux ni d'œdèmes des membres inférieurs, les restes de l'examen ne note pas d'anomalie.

Au point de vue biologique :

GR : 5 200 000
GB : 11 000 dont 50 % de polynucléaires neutrophiles; 46 % de

lymphocytes; 4 % de monocytes.

Vitesse de sédimentation : 55 mm à la 1re heure, 80 mm à la 2e heure.

Glycémie et azotémie sont normales.

Calcémie : 100 mg/l

Phosphorémie : 40 mg/l

Protides totaux : 66 g dont 48 % d'albumine

Globulines : alpha 1 : 5,8 % — alpha 2 : 12,9 % — béta : 15,6 % — gamma : 17,2 %.

Bilan hépatique, bilan électrolytique sanguin normaux.

Fer sérique : 93 gamma pour cent ml

En l'absence de malabsorption, l'exploration de cette diarrhée a comporté une biopsie jéjunale (n° 66465) : « muqueuse comportant des signes d'atrophie; les villosités sont bien dessinées mais leur hauteur est nettement diminuée, elles ont souvent un aspect piriforme par œdème du chorion. Tout le tissu intersticiel est abondamment infiltré d'éléments inflammatoires polymorphes; la dédifférenciation des cellules de revêtement n'est que très partielle. »

Les investigations à visée étiologique se révèlent négatives en particulier le bilan radiologique digestif : transit gastro-duodénal, transit du grêle et lavement baryté.

L'étude bactériologique des selles révèle une flore banale mais abondante de colibacilles, entérocoques et protéus.

Après un traitement d'épreuve par l'émétine, qui sera abandonné au bout de quelques jours, le malade quitte le service le 26-1-70 pour poursuivre à domicile un traitement par néomycine et élixir chlorhydropeptique.

Il est revu à la consultation en février 70 : la diarrhée persiste, liquide, fétide; l'état général reste bien conservé. Le malade est alors hospitalisé quelques jours dans le service afin de compléter l'exploration du grêle :

— test au D xylose normal (xylosurie de 5 heures à 6 g)
— hyperglycémie provoquée normale.

Une nouvelle biopsie jéjunale montre des villosités bien développées avec un chorion œdémateux, infiltré par des éléments lymphoplasmocytaires.

On reprend le traitement par l'élixir chlorhydropeptique, la diarrhée disparaît, le malade quitte alors le service, il poursuit à domicile un traitement identique associé à des désinfectants intestinaux.

Conclusion : Atrophie villositaire incomplète, de degré I, avec syndrome diarrhéique chronique sans traduction biologique importante et d'étiologie non précisée.

Atrophies villositaires et tumeurs :

— Observation n° 1 : M^me^ Sim... Marie, A.V. Stade III Malabsorption +
— Observation n° 2 : M^lle^ Ort... Coelia, A.V.I. Stade II Malabsorption +
— Observation n° 3 : M^me^ Lab... Clémence, A.V.I. Stade I Malabsorption —

Atrophes villositaires et hypogammaglobulinémies :

— Observation n° 4 : M^me^ Lac... Germaine, A.V.I. Stade II Malabsorption —.

Atrophies villositaires et tuberculose :

— Observation n° 5 : M^me^ Jea... Jeanne, A.V.I. Stade II Malabsorption +

Atrophies villositaires et malabsorption de la vitamine B^{12} :

— Observation n° 6 : M. Ay... Serge, A.V.I. Stade II Malabsorption +

Atrophies villositaires et malabsorption sensible au régime sans gluten :

— Observation n° 7 : M. Or... Jean, A.V.I. Stade II Malabsorption +

Atrophies villositaires et cirrhoses :

— Observation n° 8 : M. Rib... Edouard, A.V.I. Stade I Malabsorption —.
— Observation n° 9 : M. Vey... Charles, A.V.I. Stade I Malabsorption —.
— Observation n° 10 : M. Tou... Gilbert, A.V.I. Stade I Malabsorption —.
— Observation n° 11 : M. Dec... Hubert, A.V.I. Stade II Malabsorption —.
— Observation n° 12 : M. Tre... Marcel, A.V.I. Stade II Malabsorption —.
— Observation n° 13 : M^me^ Mas... Yvonne, A.V.I. Stade I Malabsorption —.

Atrophies villositaires et pancréatites :

— Observation n° 14 : M. Pi... Denis, A.V.I. Stade II Malabsorption +

— Observation n° 15 : M. Du... Gérard, A.V.I. Stade II Malabsorption —.
— Observation n° 16 : M. Mat... Vincent, A.V.I. Stade II Malabsorption —.

Atrophies villositaires et maladie de Crohn :

— Observation n° 17 : M^me^ Hu... Marthe, A.V.I. Stade I Malabsorption —.

Atrophies villositaires et diabète :

— Observation n° 18 : M. Gau... Yves, A.V.I. Stade II Malabsorption —.
— Observation n° 19 : M. So... Jean, A.V.I. Stade II Malabsorption —.

Atrophies villositaires d'origine indéterminée :

— Observation n° 20 : M. Seg... Gabriel, A.V.I. Stade I Malabsorption +
— Observation n° 21... : M. Gon... Raphael, A.V.I. Stade II Malabsorption —.
— Observation n° 22 : M. Co... Henri, A.V.I. Stade I Malabsorption —.
— Observation n° 23 : M. Heu... Etienne, A.V.I. Stade I Malabsorption —.
— Observation n° 24 : M. Duc... François, A.V. Stade III Malabsorption —.
— Observation n° 25 : M. Tchou... Basile, A.V.I. Stade II Malabsorption —.
— Observation n° 26 : M^me^ Can... Micheline, A.V. Stade III Malasorption +.
— Observation n° 27 : M. Cor... Jean, A.V.I. Stade I Malabsorption —.

P.S. — C'est volontairement que nous n'incluons pas dans ce travail deux observations de maladie de Whipple, déjà rapportées par ailleurs, ainsi qu'une observation concernant un syndrome d'anse stagnante qui fait l'objet d'une autre thèse.

D'autre part, en ce qui concerne les stigmates de malabsorption, on peut dire que lorsqu'ils sont positifs celle-ci existe certainement alors que des résultats négatifs n'excluent pas l'éventualité d'une malabsorption spécifique qui n'aurait pu être décelée par des tests globaux.

CHAPITRE XI

SIGNIFICATION ETIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE DE L'ATROPHIE VILLOSITAIRE

Au terme de ce travail portant sur 27 observations d'atrophies villositaires, il paraît nécessaire de dégager l'intérêt diagnostique et la signification de l'atrophie villositaire.

Lorsqu'elle est complète (observations n° 1, 24 et 26), elle témoigne toujours d'un trouble majeur de l'absorption. Si pour la plupart des auteurs elle a la signification d'une maladie coeliaque, elle en est cependant ni spécifique ni pathognomonique; nous en apportons la preuve avec l'observation d'une atrophie villositaire totale précédant de 3 ans un réticulosarcome intestinal (observation n° 1).

Le problème est beaucoup plus difficile lorsque l'atrophie villositaire est incomplète. Dans une étude récente, MATUCHANSKY et coll. (117) ont fait subir à 32 sujets atteints d'affections digestives ou extra-digestives réputées associées à une atrophie villositaire de l'intestin grêle, une biopsie per-orale multiple et étagée de cet organe. Les 190 prélèvements ainsi obtenus correctement orientés ont fait l'objet d'un examen à la loupe, d'un examen histologique classique, enfin de mensurations de muqueuse par projection sur un écran. Les biopsies ont été classées en 4 groupes selon la hauteur moyenne de leurs villosités.

L'absorption intestinale des graisses, des électrolytes, des sucres (glucose, xylose, lactose) et de la vitamine B^{12} a été étudiée chez tous les malades par les épreuves classiques.

L'analyse des résultats montre que :

1) 23 des 32 sujets (70 %) présentent une atrophie villositaire incomplète partielle ou subtotale de leur intestin grêle, localisée à un segment (dans 12 cas) ou diffuse (dans 11 cas).

2) La hauteur villositaire moyenne est en corrélation étroite avec

le nombre d'entérocytes de surface et partant avec la surface utile d'absorption.

3) Une hypertrophie significative des cryptes n'apparaît que dans les atrophies villositaires localisées ou diffuses dont la hauteur villositaire est inférieure à 150 microns.

4) L'aspect des villosités à la loupe est en bonne corrélation avec les mensurations histologiques.

5) Il n'existe aucune corrélation anatomo-fonctionnelle significative, dans les 23 cas d'atrophie villositaire incomplète, quelle que soit l'intensité ou l'étendue de celle-ci.

Chez ces malades, les entérocytes de surface, bien que diminués en hauteur sont qualitativement normaux et ne révèlent jamais les altérations cellulaires graves de la maladie coeliaque en évolution.

Ces auteurs, avant de discuter la signification pathologique de l'atrophie villositaire, tentent de poser des critères anatomiques. En effet son diagnostic ne repose souvent que sur un seul prélèvement jéjunal; dans ces conditions, l'image histologique du grêle proximal peut être trompeuse, liée simplement aux variations physiologiques de forme des villosités, ou surtout à des mauvaises incidences de coupe (obliques ou tangentielles à la surface muqueuse). Bien plus, aucune information n'est donnée sur l'étendue de l'atrophie, ce qui du même coup, interdit toute tentative de corrélation anatomo-fonctionnelle.

D'autre part, la signification étiologique des subatrophies dites secondaires est mal précisée. Le plus souvent aucune relation étiologique précise n'est établie entre elles et la maladie associée, qu'il s'agisse de diabète sucré, de collagénose, de cirrhose. Dans quelques cas seulement (psoriasis, hépatite virale), la guérison de la maladie dite causale s'accompagne de la disparition des lésions intestinales, évoquant une pathologie commune (Astaldi et coll. (4), Shuster et coll. (146).

Hindle et Creamer (83) réunissent les atrophies villositaires subtotales non primitives en un syndrome coeliaque dont le tableau histologique serait identique à celui de la maladie coeliaque et qui réagirait dans 80 % des cas au régime sans gluten, quelle que soit l'affection associée. Cela n'éclaire pas pour autant la physiopathologie des atrophies secondaires.

Le travail de Matuchansky (117) prouve à partir de biopsies nombreuses et étagées l'absence de corrélations anatomo-fonctionnelles dans 23 cas d'atrophies villositaires secondaires ou associées.

Cette dissociation entre structure et fonction a été notée par de nombreux auteurs aussi bien dans la maladie coeliaque (Booth, 16), Mac Donald (108), Samloff (138), Stewart (153), la sprue tropi

cale (Klipstein (98), Mathan (116), que chez les témoins thaïlandais à muqueuse atrophique (Sprinz (151), Troncale (162).

A l'opposé Kent (cité par Matuchansky (117), parmi 81 diarrhées aiguës et chroniques dans l'est pakistanais trouve que l'aspect histologique de la muqueuse jéjunale est en bonne corrélation avec l'absorption du xylose et des graisses. De même England (53) trouve une corrélation anatomo-fonctionnelle dans 36 cas de sprue tropicale. En fait, la plupart de publications ne se réfèrent qu'à des biopsies localisées proximales et ne rendent pas compte de l'étendue des lésions. Toutefois dans notre étude, sur les 24 cas d'atrophies villositaires incomplètes, l'absence de corrélation anatomo-fonctionnelle est présente dans 18 cas, obs. n° 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27).

Comme Matuchansky, nous pensons qu'il existe 3 explications possibles à l'absence de corrélations anatomo-fonctionnelles dans les sub-atrophies villositaires :

1) *Rôle d'une malabsorption d'origine intra-luminale :* il est évident que des facteurs intra-luminaux associés (insuffisance pancréatique externe, pullulation microbienne, infestation parasitaire) peuvent provoquer une malabsorption des graisses, des protides, de la vitamine B12 ou des sucres, et dans ces conditions, il est bien sûr impossible d'apprécier la responsabilité d'une atrophie villositaire dans la malabsorption des pancréatites chroniques, des gastrectomies, de l'ankylostomiase, de la lambliase.

2) *L'extension en longueur de l'atrophie :* Au cours de la maladie coeliaque, le rôle de l'étendue des lésions dans la malabsorption a été pour la première fois souligné par Rubin (136).

Effectivement, dans 7 cas d'atrophie villositaire diffuse, Dhumeaux et Bernier (43) ont montré que l'intensité des signes biologiques des malabsorptions est liée à la diffusion de l'atrophie. Stewart et coll. (153) trouvent, au cours de 60 maladies coeliaques en évolution, une corrélation significative entre stéatorrhée et malabsorption de la vitamine B12, alors qu'il n'y a aucune correspondance entre les tests d'absorption proximale et l'état du grêle supérieur.

Dans les subatrophies villositaires par contre, l'étendue des lésions ne semble jouer qu'un rôle limité dans le déterminisme de la malabsorption : on ne trouve en effet aucune différence biologique significative entre les atrophies localisées et diffuses de même intensité.

3) *La qualité fonctionnelle de l'entérocyte* pourrait être également un facteur déterminant, expliquant qu'une réduction même importante de la surface villositaire soit compatible avec une absorption normale.

Au cours de la maladie coeliaque, Padykula (126) a prouvé que le déficit histo-enzymatique des cellules de surface est en relation étroite avec leur morphologie et les signes biologiques de malabsorption, quelle que soit l'intensité de l'atrophie villositaire. De même Yardley et coll. (168), Mac Donald et coll. (108) notent que les signes cliniques de la malabsorption, en poussée comme en rémission, sont en bonne corrélation avec l'état du revêtement épithélial, notamment avec la hauteur des cellules de surface. Bien plus Jos (94) a montré que sous régime sans gluten, la restauration de l'équipement enzymatique des entérocytes (ATPase, 5 nucléotidase, leucine, aminopeptidase) accompagne l'amélioration clinique et biologique, alors que la régénération villositaire n'a pas commencé.

A l'opposé, Matuchansky (117) pense que la valeur fonctionnelle des entérocytes en dépit de la diminution de leur nombre, est le plus souvent conservée même dans les subatrophies les plus intenses. Or, au-dessus d'un seuil numérique minimum, l'absorption intestinale semble dépendre beaucoup plus de la qualité que du nombre d'entérocytes (Jos (94) expliquant ainsi qu'une atrophie partielle ou subtotale diffuse puisse s'accompagner dans 75 % des cas d'une absorption strictement normale (Matuchansky (117). Il s'agit là d'une preuve indirecte supplémentaire à l'existence dans l'intestin normal, d'une masse cellulaire de réserve fonctionnelle.

CONCLUSION

L'étude de 27 observations d'atrophies villositaires de l'intestin grêle permet de souligner les points suivants :

— la rareté des atrophies totales ou subtotales puisque le stade III (hauteur villositaire inférieure à 150 microns) n'a été rencontré que dans seulement trois observations.

— La difficulté du diagnostic étiologique qui nécessite toujours une exploration longue et délicate. L'atrophie villositaire doit être considérée comme un symptome dont les étiologies sont très nombreuses ainsi qu'en témoigne la diversité des affections rapportées dans notre travail; il est d'ailleurs intéressant de souligner la rareté chez l'adulte des atrophies véritablement sensibles au régime sans gluten (une observation); par contre, des syndromes majeurs de malabsorption avec atrophie villositaire ont été retrouvés dans deux observations de processus tumoraux digestifs, un cas d'hypogamma globulinémie, un cas de bacillose iléo-coecale, une observation de maladie d'Imerslund et une observation de pancréatite chronique. Chez 8 malades dont 1 présentait des signes majeurs de malabsorption, aucune étiologie précise n'a pu être retrouvée pour expliquer l'atrophie villositaire. Chez les 12 autres malades présentant une atrophie modérée (stade I ou II) et ne s'accompagnant pas de signes majeurs de malabsorption, il existe indiscutablement une forte proportion d'éthyliques (6 cirrhoses et 2 pancréatites), la fréquence des autres affections paraissant nettement moindre.

— La signification diagnostique de l'atrophie villositaire mérite d'être discutée la corrélation anatomo-fonctionnelle n'étant pas en effet obligatoire. Dans 19 observations, l'étude histologique permet de conclure à une atrophie certaine mais non accompagnée d'un syndrome clinique et biologique évident de malabsorption. L'atrophie villositaire peut alors être considérée comme parcellaire ou focale et n'a pas une signification pathologique précise. Faut-il alors faire un rapprochement entre ces atrophies partielles et les lésions de gastrites d'abord superficielles puis atrophiques, et latentes sur le plan clinique pendant de nombreuses années ?

— le régime sans gluten interressant sur le plan pratique, ne permet pas toujours de trancher entre maladie coeliaque et atrophie

d'autre origine. Avant de conclure à un échec complet, il est souvent nécessaire de prolonger le test pendant plusieurs mois et d'associer éventuellement une antibiothérapie neutralisant un dysmicrobisme surajouté.

En ce qui concerne la corticothérapie, elle peut apporter une amélioration importante dans certaines malabsorptions dites idiopathiques mais n'a aucune signification étiologique.

L'ensemble des problèmes que nous avons évoqué au cours de ce travail et que nous n'avons pas peu toujours résoudre, soulignent bien l'intérêt grandissant que prend en pathologie digestive l'exploration de l'intestin grêle et de ses fonctions d'absorption.

Vu le Président de thèse :

J. GADRAT.

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 1er juin 1971.

Le Président de l'Université Paul-Sabatier,

M. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABU-HAYDAR F.R. — Personal communication on unpublished collected data.
2. ANDERSON F.L., PELLEGRINO E.D., SCHAEFER J.W. — Dysgammaglobulinemia associated with malabsorption and tetany. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1970, *15*, n° 3, 279-286.
3. ANSCOMBE A.R., KEDDIE N.C., SCHOFIELD P.F. — Coecal tuberculosis. Gut., 1967, *8*, 337-343.
4. ASTALDI G., GRANDINI U., POGGI C., STROSSELLI E. — Intestinal biopsy in acute hepatitis. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1964, *9*, 237.
5. ASTALDI G., STROSSELLI E. — Peroral biopsy of intestinal mucosa in hepatic cirrhosis. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1960, *5*, 603.
6. BACHMANN R. — Studies on the serum gamma A globulin level. III. The frequency of a gamma A globulinemia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1965, *17*, 316.
7. BARRAONA E., ORREGO H., FERNANDEZ O., AMENABAR E., MALDONATO E., TAG F., SALINAS A. — Absorptive function of the small intestine in liver cirrhosis. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1962, *7*, 318.
8. BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARAN J.M., CHRISTOL B., CANTALA P., CARLES P. — Dermatose psoriasiforme acrométique d'étiologie cancéreuse (entité paranéoplastique originale). *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 1966, *74*, 130-139.
9. BECK et GNAUCK. — Dans la thèse de Bahsoun : la biopsie du grêle chez l'adulte. 1969, 89.
10. BERGE K.M., SPRAGUE R.G., BENETT N.A. — The intestinal tract in diabetic diarrhea; a pathologic study. Diabetes, 1956, *5*, 289-294.
11. BERGE R., AINBENDER E., HODES H.L., ZEPP H.D., HEVIZY M.M. — Demonstration of Ig A polioantibody in saliva duodenal fluid and urine. *Nature*, 1967, *214*, 420.
12. BERNDT H. — Malabsorption in cancer of and outside the bowel. Digestion, 1968, *1*, 305-310.
13. BERNIER J.J. — Maldigestion et malabsorption dans les pancréatites chroniques. *Rev. Prat.*, 1966, *16*, 3349-3353.
14. BERTALANFY F.D., NACY K. — The mitotic activity and renewal rate of human duodenal epithelium. *Anat. Record.*, 1958, *130*, 271.
15. BEST C.N., COOK P.B. — Case of mesenteric reticulosarcoma associated with gluten sensitive steatorrhea. *Brit. Med. J.*, 1961, ii, 496.
16. BOOTH C.C. : Enterocyte in coeliac disease. *Brit. Med. J.*, 1970, *3*, 725-731 and *4*, 14-17.
17. BOOTH C.C., STEWART J.S., HOLMES R., BRACKENBURY W. — Dissecting microscope appearances of intestinal mucosa. In Ciba Foundation study group n° 14; intestinal biopsy pp. 2-19, Little

Brown and Co, Boston, Mass.
18. BREMER A., DE GRAEF J., DURET R., DELOYER L. — La tuberculose intestinale sténosante. *Acta Gastroent. Belg.*, 1970, *33*, 70-80.
19. BROITMAN S.A., SMALL M.D., VITALE J.J. — Intestinal absorption and urinary excretion of xylose in rats fed reduced protein and thyroxine or alcohol. Gastroenterology, 1961, *41*, 24-28.
20. BROWN L., SAMPSON H.L. — Intestinal tuberculosis, 2e éd., Lea and Febiger Philadelphia 1930.
21. BRUTON O.C. — Agammaglobulinemia. Pediatrics 1952, *9*, 722.
22. CAROLI J., BOCQUET I., HUET P., DHUMEAUX D. — Malabsorption et tumeurs malignes. *R.M.F.*, 1970, *45*, n° 2, 119-126.
23. CARREY J.B. — Asimplified gastrointestinal biopsy capsule. Gastroenterology, 1964, *46*, 550.
24. CASTEL Y., NAJEAN Y., PACREAU B., CHAPUIS G., SALEUN G., MOLLARET J., JONQUEUR A. — La malabsorption sélective de la vitamine B 12 avec protéinurie; 3 observations de la même fratrie. *Ouest Med.*, 1966, *19*, 573.
25. CATTAN D., DEBRAY C., CRABBE P., SELIGMAN M., MARCHE C., DANON F. — Duodéno-jéjunites infectieuses chroniques avec atrophie villositaire subtotale et stéatorrhée réversible par antibiothérapie prolongée. Carence isolée en gamma A immunoglobulines sérique et salivaire. Etude histologique et immuno-histo chimique des muqueuses digestives. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop.* Paris, 1966, *117*, 177.
26. CERF M., DUPUY P. — Syndrome d'atrophie du grêle chez l'adulte. *Vie Médicale*, 1968, *49*, 1267-1281.
27. CHELI R. — Duodenal biopsy in chronic pancreatitis. Tijdschrift voor Gestroenterologie, 1966, *9*, 363-370.
28. COHEN A. — La diarrhée chez le diabétique. *La Clinique*, 1969, tome LXIV, n° 653, 203-208.
29. COLLINS J.R., ELLIS D.S. — A gamma globulinémie, malabsorption et arthrite de type rhumatoïde. *Amer. J. Med.*, 1965, *39*, n° 3, 476-482.
30. COOK G.C., LEE F.D. — The jejunum after kwashiorkor. *Lancet*, 1966, *1*, 1263.
31. CRABBE P.A. — Signification du tissu lymphoïde des muqueuses digestives. Thèse Bruxelles. Arscia, Bruxelles et Maloine, Paris 1967.
32. CRABBE P.A. — La muqueuse gastro-intestinale : un organe lymphoïde. *R.M.F.*, 1969, *44*, n° 4, 161-166.
33. CRABBE P.A., BAZIN H., EYSSEN H., HEREMANS J.F. — The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing Ig A in the gut. The germ-free intestinale tract. *Int. Arch. Allergy Applic. Immunol*, 1968, *34*, 362.
34. CRABBE P.A., HEREMANS J.F. — Lack of gamma A immunoglobulins in serum of patients with steatorrhea. *Gut.*, 1966, 7, 119.
35. CREAMER B. — The dynamics of the small intestinal mucosa. In BADENOCH and BROOKE B.N. : recent advances in gastroenterology (Churchill London 1965).
36. CREAMER B. — Malignancy of the small intestinal mucosa. *Brit. Med. J.*, 1964, ii, 1435.
37. CULLEN J.H. — Intestinal tuberculosis : a clinicopathologic study. *Quart. Bull. Sea View Hosp.*, 1940, *5*, 143.
38. DAWSON A.M., ISSELBACHER K.Z. — Studies on lipid metabolism in small intestine with observations on rale of bile salts. *J. Clin. Invest.*, 1960, *39*, 730.

39. DEBRAY C.H., CERF M., MARCHE C., BERTIN D. — Morphologie de l'absorption des graissesdans le jéjunum. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1969, *58*, 5-24.
40. DEBRAY C., HOUSSET P. — L'estomac des alcooliques. *Rev. du Prat.*, 1953, *32*, 2393.
41. DELLER D.J., MURREL T.G., BLOWES R. — Jejunal biopsy in malignant disease. *Austr. Ann. Med.*, 1967, *16*, 236-242.
42. DE REZENDE cité par WHALEN. — Diabetic diarrhea; a clinical and pathophysiological study. Gastroenterology, 1969, *56*, 1021-1031.
43. DHUMEAUX D., ERLINGER S., RAMBAUD J.C., BERNIER J.J. — Etude clinique et biologique de l'atrophie diffuse de l'intestin grêle. *Sem. Hop.*, 1967, *43*, 3225.
44. DOTEVALL G. — Gastric secretion of acid in diabetic mellitus during basal condition and after maximal histamins stimulation. *Acta Med. Scand.*, 1961, *170*, 59-69.
45. DOTEVALL G., KOCK N.G. — Absorption studies in regional enterocolitis (Morbus Crohn). *Scand. J. Gastroent.*, 1968, *3*, 293-298.
46. DREILING D.A., RICHMAN A., FRADKIN N.F. — The role of alcohol in the etiology of pancreatitis : a study of the effect of intravenous ethyl alcohol on the external secretion of the pancreas. *Gastroenterology*, 1952, *20*, 636-646.
47. DREWES V.M., OLSEN S. — Histological changes in the small bowel in the diabetes mellitus : a study of peroral biopsy specimens. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1965, *63*, 478-480.
48. DUPUY P. — Thèse Paris 1968.
49. DURET R., MAINGUET P., THYS O. — Les diarrhées et les stéatorrhées dans le diabète. *Acta Gastroent. Belg.*, 1967, *30*, 313.
50. DYMOCK I.W., MACKAY N., MILLER V., THOMSON T.J., GRAY B., KENNEDY E.H., ADAMS J.P. — Small intestinal function in neoplasic disease. *Brit. J. Cancer*, 1967, *21*, 505-511.
51. EIDELMAN S., PARKINS R.A., RUBIN C.E. — Abdominal lymphoma presenting as malabsorption. *Medicine*, 1966, *45*, 111-138.
52. ELLENBERG M. — Diabetic neuropathy with special reference to visceral neuropathy. Advances Intern., 1964, *12*, 11-32.
53. ENGLAND N.W.J., O'BRIEN W. — Appearances of the jejunal mucosa in acute tropical sprue in Singapore. *Gut.*, 1966, *7*, 128.
54. EWING J. — Neoplasic diseases. 4 th ed. Philadelphia W.B. Saunders Co. 1940.
55. FAIRLAY M.H., MACKIE F.P. — The clinical and biochemical syndrom in lymphadenoma and allied diseases involving the mesenteric lymph glands. *Brit. Med. J.*, 1937, i, 375.
56. FARRIAUX J.P., ADAM E., SWYNGEDAUW J., FONTAINE G. — Malabsorption sélective de la vitamine B 12. L'anémie d'Imerslund-Najman-Grasbeck. A propos d'une observation. *Presse médicale*, 1969, *77*, n° 40, 1379-1381.
57. FISCHER R.A., ROSOFF B M., ALTSHULER J.H., THAYER W.R. Jr, SPIRO H.M. — Diacchariduria in malignant disease. *Cancer Philad.*, 1965, *18*, 1278-1284.
58. FORSSMAN O., HERNER B. — Acquired agammaglobulinemia and malabsorption. *Acta Med. Scand.*, 1965, *176*, 779.
59. FRANÇOIS R., MOURIQUAND C. — Diarrhée incoercible et fatale chez un jeune diabétique; étude des plexus myentériques. *Sem. Hop., Paris*, 1958, *34*, 1526-1531.
60. FRANÇOIS P., REVOL L., GERNAIN D., BOURCIER V. — Le syndrome d'Imerslund. *Ann. Pédiat.*, 1967, *43*, 1758/P, 490-503.
61. FRANK K. — Malignant tumors of the small intestine. A review of

literature and report of 21 cases. *Brit. J. Surg.*, 1945, *32*, 479.
62. FREXINOS J., SUDUCA P., PASCAL J.P., RIBET A. — Biopsie per orale de l'intestin grêle avec la sonde de Carrey. *Rev. Med. Toul.*, 1965, *1*, 743.
63. FUNG W.P., TAN K.K., FU S.F., KHO K.M. — Malabsorption and subtotal villous atrophy secondary to pulmonary and intestinal tuberculosis. *Gut.*, 1970, *11*, 212-216.
64. GADRAT J., RIBET A., FREXINOS J. — La biopsie perorale de la muqueuse jéjunale chez l'adulte. *Presse Médicale*, 1970, *78*, n° 12, 552.
65. GADRAT J., RIBET A., SUDUCA P., PASCAL J.P., MOREAU J. — Stéatorrhée révélatrice d'une réticulo-sarcomatose entéro-mésentérique. *Soc. Med. Hop., Paris*, 1965, *116*, n° 13, 1311-1314.
66. GIRWOOD R.H., DELAMORE I.W., WILLIAMS A.W. — Jejunal biopsy in malabsorption disorders of the adult. *Brit. Med. J.*, 1961, i, 319-323.
67. GOLDEN cité par CAROLI J., BOCQUET I., HUET F., DHUMEAUX D. — Malabsorption et tumeurs malignes. *R.M.F.*, 1970, 45, n° 2, 119-126.
68. GOUGH K.R., READ A.E., NAISH J.M. — Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhea. *Gut.*, 1962, *3*, 232-238.
69. GRASBECK R., GORDIN R., KANTERO P., KUHLBACH B. — Selective vitamin B 12 malabsorption and proteinuria. *Acta Med. Scand.*, 1960, *167*, 289-296.
70. GREEN P.A., BERGE K.G., SPRAGUE R.G. : Control of diabetic diarrhea with antibiotic therapy. *Diabetes*, 1968, *17*, 385-387.
71. GRISE J.W. — Dysgammaglobulinemia with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. *Radiology*, 1968, *90*, n° 3, 579-580.
72. GRYBOSKI J.D., SELF T.W., CLEMENTT A. — Selective immunoglobulin A deficiency and intestinal nodular lymphoid hyperplasia : correction of diarrhea with antibiotics and plasma. *Pediatrics*, 1968, *42*, 833.
73. HADCHOUEL P., BONNEVILLE B., ROBERT P.E., CAROLI J. — Entéropathie et hypogamma globulinémie. *R.M.F.*, 1969, *44*, n° 4, 167-178.
74. HALSTED C.H., GRIGGS R.C., HARRIS J.W. — The effect of alcoholism on the obsorption of folic acid evaluated by plasma levels and urine excretion. *J. Lab. Clin. Med.*, 1967, *69*, 116-131.
75. HANSON L.A. — Aspects of the absence of Ig A system. In BERGMAN D. and GOOD R.A. « Birth defects. Original article series ». Vol. IV n° 1. Immunologic deficiency diseases in man. The national foundation N.Y., 1968, 292.
76. HARRIS C.D., COOKE W.T., THOMPSON H., WATERHOUSE J.A.H. — Malignancy in adult coeliac diseases and idiopathic steatorrhea. *Amer. J. Med.*, 1967, *42*, 899.
77. HENSLEY G.T., SOERGEL K.H. — Neuropathologic findings in diabetic diarrhea. Arch. Path. (Chicago) 1968, *85*, 587-597
78. HEREMANS J.F. — Immunoglobulin formation and function in different tissues. Current Topics in microbiol. Immunol., 1968, *45*, 132.
79. HERMANS P.E. — Nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine and hypogammaglobulinemia : theoretical and practical considerations. Gastroenterology, 1967, *26*, n° 6, 1606-1611.
80. HERMANS P.E., HUIZENGA K.A., HOFFMAN M.N. II, BROWN A.L. Jr, MARKOWITZ H. — Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyperplasia of the small intestine. *Amer. J. Med.*, 1966, *40*, 78.

81. HERTZBERG J.M. MYREN J., SEME L.S. — Regional enterocolitis (Crohn's disease). Absorption studies after surgical treatment. *Scand. J. Gastroent.*, 1969, *4*, 569-573.
82. HEULLY F., GAUCHER P., LAURENT J., BAS M., DROUIN P., EPERGUE E., RAUBER G. — *Bull. Ass. Nord Loth. G.E.*, 1969, *9*, 297-300.
83. HINDLE W., CREAMER B. — Signifiance of a flat small intestine mucosa. *Brit. Med. J.*, 1964, ii, 1435.
84. HINDLE W., CREAMER B. — Clinical picture accompanying a flat small intestinal mucosa. *Brit. Med. J.*, 1965, *2*, 458.
85. HOBBS J.R., HEPNER G.W. — Deficiency of gamma M globulin in coeliac disease. Lancet, 1968, i, 217.
86. HOFFMAN A.F. — The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation : cholerheic enteropathy. Gastroenterology, 1967, *52*, 752.
87. HOURIHANE D.O'B., WEIR D.G. — Malignant coeliac syndrom; report of two cases with malabsorption and microscopic foci of intestinal lymphoma. Gastroenterology, 1970, *59*, n° 1, 130-139.
88. HUNTINGTON R.W. Jr, LARWOOD T.E., ARMSTRONG F., PALITZ S., HANCE D., MOSES I. — Chronic malabsorption (steatorrhea, non tropical sprue) in an adolescent with death from malignant lymphoma, histocytic type (reticulum cell sarcoma). Cancer, 1970, *25*, n° 1, 206-210.
89. IMERSLUND O. — Idiopathic chronic megaloblastic anaemia in children. *Acta Pediat.*, 1960, *49* suppl. 119, 1-115.
90. IMMONEN P., KOUVALAINEN K., VISAKORPI J.K. — The immunoeletropheretic gamma A globulin in malabsorption. *Ann. Paediat.*, 1966, *207*, 269.
91. IRSIGLER K., POINTNER H., KRYSPIN-EXNER K. — Xyloseresorption in beziehung zu Leberfunktion und Ernahrung bei chronischem Alkoholismus. *Deutsch Medizinische Wochenschrifft*, 1969, *94*, 1532-1536.
92. JAMES W.P.T. — Intestinal absorption in protein-calorie malnutrition. Lancet, 1968, *1*, 333-335.
93. JORDAN G.L., DE BAKEY M.E. — Complications of tuberculosis enteritis occuring during antimicrobial therapy. *Arch. Surg.*, 1954, *69*, 668.
94. JOS J., FREZAL J., REY J., LAMY M. — Etude histochimique de la muqueuse duodéno-jéjunale dans la maladie coeliaque. *Ped. Res.*, 1967, *1*, 27.
95. JUSTIN BESANÇON L., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S., GRIVAUX M., GUERRET J., DELAVIERRE P. — L'estomac des cirrhoses. *Arch. Mal. Ap. Dig.*, 1965, *54*, 721.
96. KALLQWIST I. — The late results of para-amino-salicylic acid therapy in secondary intestinal tuberculosis. *Acta Tuberc. Scand.*, 1952, *27*, 101.
97. KIRKPATRICK C.H., WAXMAN D., SMITH O.D. — Hypogammaglobulinemia with nodular lymphoid hyperplasia of the small bowel. *Arch. Intern. Med.*, 1968, *121*, 273.
98. KLIPSTEIN F.A. — Tropical sprue. Gastroenterology, 1968, *54*, 275.
99. KLIPSTEIN F.A., SMARTH G. — Intestinal structure and function in neoplastic disease. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1969, *14*, n° 12, 887-899.
100. KORNBLUM S.A., ZALE C., ARONSON W. — Surgical complications of intestinal tuberculosis as seen at necropsy. *Amer J. Surg.*, 1948, *75*, 498.
101. KRAUSE U., BERGMAN L., NORLEN B.J. — Crohn's Disease; a

clinical study based on 186 patients. *Scand. J. Gastroent.*, 1971, *6*, n° 1, 97-107.
102. LANZKOWSKY P., ERLANDSON M.E., BEZAN A.I. — Isolated defect of gastro intestinal absorption of folic acid resulting in megaloblastic anaemia associated with mental retardation and cerebral calcification. *Pediat. Res.* 1968, *2*, 312.
103. LAUMONIER R., Mme MARCHE, Mme METAYER : La cellule absorbante intestinale dans les syndromes de malabsorption. *Presse médicale*, 1970, *78*, n° 24, 1089-1094.
104. LEBLOND C.P., MEISSIER B. — Renowal of chiefs cells and goblet cells in the small intestine as shown by radioantography after injection of thijuvidine H3 into mice. *Anat. Recond.*, 1958, *132*, 247.
105. LEVINSON J.D., KIRSNER J.B. — Infiltrative diseases of the small bowel and malabsorption. Dig. Dis., 1970, *15*, n° 8, 741-766.
106. LINSCHEER W.G. — Malabsorption in cirrhosis. *The Am. J. of Clin. Nut.*, 1970, *23*, n° 4, 488-492.
107. LOEHRY C.A., CREAMER B. — Post mortem study of the small intestinal mucosa. *Brit. Med. J.*, 1966, i, 827-829.
108. MAC DONALD W.C., BRANDBORG L.L., FLICK A.L., TRIER J.S., RUBIN C.E. — Studies of celiac sprue. The response of the whole lengh of the small bowell to a gluten free diet. Gastroenterology, 1964, *47*, 573.
109. MADANAGOPAAN M., SHINER M., ROWE B. — Measurements of small intestinal mucosa obtained by peroral biopsy. *Amer J. Med.*, 1965, *38*, 42-53.
110. MALINS J.M., FRENCH J.J. — Diabetic diarrhea. *Quart. J. Med.*, 1957, *26*, 467.
111. MANSBACH C.M., WILKINS R.M., DOBBINS W.O., TYOR M.P. — Intestinal mucosal function and structure in the steatorrhea of Zollinger-Ellison syndrom. *Arch. Intern. Med.* (Chicago), 1968, *121*, 487-494.
112. MARIN G.A., CLARK M.L., SENIOR J.R. — Studies of malabsorption occuring in patients with Laennec's cirrhosis. Gastroenterology, 1969, *56*, n° 4, 727.
113. MARIN G.A., CLARK M.L., SENIOR J.R. — Distribution for D xylose in sequestered fluid resulting in false-positive tests for malabsorption. *Ann. Intern. Med.*, 1968, *69*, 1155-1162.
114. MARTIN M.M. — Involvement of autonomic nerve fibers in diabetic neuropathy. Lancet, 1953, *1*, 560-565.
115. MARTINI, PHEAR E.A., RUEBNER B., SHERLOCK S — The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects : relation to methionine toxicity. *Clin. Sci.*, 1957, *16*, 35-51.
116. MATHAN V.I., JOSEPH S., BAKER S.J. — Tropical sprue in children. A syndrome of idiopathic malabsorption. Gastroenterology, 1969, *56*, 556.
117. MATUCHANSKY C., BOGNEL C., BOGNEL J.C., RAMBAUD J.C., BERNIER J.J. — Atrophie villositaire incomplète de l'intestin grêle; étude histologique par biopsies étagées; mensuration de muqueuse; corrélations anatomo-cliniques et biologiques. *Biol. et Gastro.*, 1970, *1*, 27-42.
118. MAYORAL L.G, TRIPATHY K., GARCIA F.T. — Malabsorption in the tropics : a second look. I. The role of protein malnutrition. *Amer. Clin. Nutr.*, 1967, *20*, 866-883.
119 METAYER J., LAUMONIER R., MARCHE C. — Atrophie des villosités intestinales et malabsorption; étude quantitative *Presse Médicale*, 1970, *78*, n° 24, 1095-1098.

120. MEZEY E., JOW E., SLAVIN R.E., TOBON F. — Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. Gastroenterology 1970, *59*, n° 5, 657.
121. MITCHELL R.S., BRISTOL L.J. — Intestinal tuberculosis : a, analysis of 346 cases diagnosed by routine intestinal radiography on 5529 admissions for pulmonary tuberculosis. *Amer. J. Med. Sci.*, 1954, *227*, 241.
122. MOHAMED S.D., Mc KAY E., GALLOWAY W.H. — Juvenile familial megaloblastic aneamia due to selective malabsorption of vitamine B 12; family study and review of literature. *Quart. J. Med.*, 1966, *35*, 433-453.
123. MONGES H., DELMONT J., CHAMLIAN A., MARIANI R., REMACLE J.P. — Etude histologique sur pièces de biopsies des atrophies du grêle. *Litt. Med.*, Montpellier mars 1969, 33.
124. MURI J.W. — Nocturnal diarrhea in diabetic mellitus. *Acta Med. Scand.*, 1953, *146*, 143-147.
125. NAIMAN J.L., OSKI F.A., DIAMOND L.K. — The gastrointestinal effects of iron deficiency anemia. Pediatrics, 1964, *33*, 83.
126. PADYKULA H.A., STRASS E.W., LADMAN A.J., GARDNER F.H. — A morphological and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in non tropical sprue. Gastroenterology, 1961, *40*, 736-769.
127. PARKER F., JACKSON H. — Hodgkin's disease and allied disorders. *Oxford University Press*, 1947.
128. PIROLA R.C., DAVIS A.E. — Effects of ethyl alcohol on sphincteric resistance at the choledocho-duodenal junction in man. *Gut*, 1968, *9*, 557-560.
129. RAMBAUD J.C., BORDIER P., RAUTUREAU M., KRIVINE J.M., MIRAVET L., MATHIEU SAINT-LAURENT P., BAGLIN M. — Ostéomalacie, pancréatite chronique et syndrome d'anse stagnante. *Presse Médicale*, 1970, *78*, n° 18, 835-839.
130. RIBET A., SUDUCA P. — Gastrites chroniques. EMC 9017, B10, 4-1970, 2.
131. RICHMAN A., COLP R. — Chronic relapsing pancreatitis. Tretment by subtotal gastrectomy and vagotomy. *Ann. Surg.*, 1950 *131*, 145-158.
132. ROGGIN G.M., IBER F.L., KATER R.M.H., TABON. — Malabsorption in the chronic alcoholic. *The J. Hopkins Med. J.*, 1969, *125*, *6*, 321-329.
133. ROSENBERG S.A., DIAMOND A.D., JASLOWITZ B., CRAVER L.F. — Lymphosarcoma, a review of 1269 cases. Medicine, 1961, *40*, 31-84.
134. ROY-CHOUDURY D., COOKE W.T., TAN D.T., DANWELL J.G., SMITH B J. — Jejunal biopsy. Criteria and signifance. *Scand. J. Gastroent.*, 1966, *1*, 57.
135. RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., PHELPS P.C., TAYLOR H.C. — The apparent identical and specific nature of the duodenal and jejunal lesion in celiac disease and idiopathic spree. Gastroenterology, 1960, *38*, 28.
136. RUBIN W., FAUCI A.S., SLEISENGER M.H., JEFFRIES G.H. — Immunofluorescent studies in adult celiac disease. *J. Clin. Invest.*, 1965, *44*, 475.
137. RUNDLES R.W. — Diabetic neuropathy; general review with report of 125 cases. *Med.* (Balt.), 1945, *24*, 111-160.
138. SAMLOFF I.M., KELLEY M.L., LOGAN V.W., TERRY R. — Severe histopathological lesion of sprue in patient with minimal, evidence of malabsorption. Serial jejunal biopsy and clinical observation. *Ann. Int. Med.*, 1964, *60*, 673.

139. SANFORD J.P., FAVOUR C.B., TRIBERMAN M.S. — Absence of serum gammaglobulin in an adult. *New Engl. J. Med.*, 1954, *250*, 1027.
140. SCHULTZ cité par LEVRAT et ARTIN. — *Rev. Prat.*, 1969, XIX, *17*, 2619.
141SCHWARTZ cité par BAHSOUN (thèse). — *La biopsie du grêle chez l'adulte*, Toulouse, 1969, 89.
142. SELIGMAN M., RAMBAUD J.C. — Ig A abnormalities in abdominal lymphoma (alpha chain disease). *Israël J. Med. Sc. in press.*
143. SELIGMAN M., FUDENBERG H.H., GOOD R.A. — A proposed classification of primary immunologic deficiencies. Editorial, *Amer. J. Med.*, 1968, *45*, 817.
144. SHINER M. — Duodenal and jejunal biopsies; a discussion of the method, its difficulties and applications. Gastroenterology, 1957, *33*, 64.
145. SHINER M., DONIACH I. — Histopatologica studies in steatorrhea. Gastroenterology, 1960, *38*, 586.
146. SHUSTER S., WATSON A.J., MARKS J. — Small intestine in psoriasis. *Brit. Med.*, 1967, *2*, 460.
147. SHREEVE D.R., HORROCKS P., MAINWARING A.R. — Steatorrhea and intra abdominal lymphoma. *Scand. J. Gastroent.*, 1968, *3*, n° 6, 577-585.
148. SLEISENGER M.H., ALMY T.P., BARR D.P. — The sprue syndrom secondary to lymphoma of the small bowel. *Amer. J. Med.*, 1953, *15*, 666.
149. SOTGIU G., CAVALLI G., GASPARRINI G. — Aspects morphologiques des petites vaisseaux et de l'épithélium du grêle dans l'hypertension portale expérimentale. *Arch. Mal. App. Dig.* et *Mal. Nut.*, 1963, *52*, 739.
150. SPENCE W.J.E., RITCHIE S. — Lymphomas of the small bowel and their relation ship to idiopathic steatorrhea. *Can. J. Surg.*, 1969, *12*, 207-209.
151. SPRINZ H., SRIBHIBHADH R., GANGAROSA E.J., BENYAGATI C., KUNDEL D., HALSTEAD S. — Biopsy of small bowell of Thai people with special reference to recevery from asiatic cholera and to intestinal malabsorption syndrome. *Am. J. Clin. Path.*, 1962, *38*, 43.
152. STANFIELD J.P., HUTT M.R.S., TUNNICLIFFE R. — Intestinal biopsy in kwashiorkor. Lancet, 1965, *2*, 519-523.
153. STEWART J.S., POLLOCK D.J., HOFFBRAND A.V., MOLLIN D.L., BOOTH C.C. — A study of proximal and distal intestinal structure and absorbtive function in idiopathic steatorrhea. *Quart. J. Med.*, 1967, *36*, 425.
154. SUMI S.M., FINLAY J.M. — On the pathogenesis of diabetic steatorrhea. *Ann. Intern. Med.*, 1961, *55*, 994-997.
155. SUN, ALBACETE R.A., CHEN J.K. — Malabsorption studies in cirrhosis of the liver. *Arch. Inter. Med.* (Chicago), 1967, *119*, 567-572.
156. SWEETMAN W.R., WISE R.A. — Acute perforated tuberculosis enteritis. Surgical treatment. *Ann. Surg.*, 1959, *149*, 143.
157. TACHEV T.A., NICOLOV P. — Sur les altérations histomorphologiques de la muqueuse gastrique et intestinale chez les malades atteints d'hépatite chronique et de cirrhose du foie. *R.I.H.*, 1964, *14*, 607-621.
158. TANDON B.N., MAGOTRA M.L., SAYARA A.K. — Small intestine in protein malnutrition. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1968, *21*, 813-819.
159 TOMASI T.B., BULL D. — Deficiency of immunoglobulin A in intes-

tinal disease. Gastroenterology, 1968, *54*, 313.
160. TOMASULO P.A., KATER R.M.H., IBER F.L. — Impairment of thiamine absorption in alcoholism. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1968, *21*, 1341-1344.
161. TRIER J.S., RUBIN C.E. — Electron microscopy of the small intestine; a review. *Gastroenterology*, 1965, *49*, n° 5, 574-603.
162. TRONCALE F.J., KEUSH G.T., MILLER L.H., OLESSON R.A., BUCHANAN R.D. — Normal absorption in Thai subjects with non specific jejunal abnormalities. *Brit. Med. J.*, 1967, *4*, 578.
163. VACHON A., GAUTHIER J., TETE R., DECHAVANNE, KRESSMANN P. — Statistique hospitalière de 22 cas de malabsorption intestinale de l'adulte. *Lyon Med.*, 1969, *28*, 65-70.
164. VAN GOIDSENHOVEN G.E., HENKE W.J., VACCA J.B., KNIGHT W.A. — Pancreatic function in cirrhosis of the liver. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1963, *8*, 160-173.
165. VINNICK I.E., KERN F., STRUTHERS J.E. Jr. — Malabsorption and the diarrhea of diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 1962, *43*, 507-520.
166. WALTER J., METAIS P. — Les malabsorptions : considérations générales sur leur mécanisme essentiel et leur classification. *Bull. Ass. Nord Lot.*, 1969, *10*, 317-321.
167. WHALEN G.E., SOERGEL K.H., GEENEN J.E. — Diabetic diarrhea; a clinical and pathophysiological study. *Gastroenterology*, 1969, *56*, n° 6, 1021-1031.
168. YARDLEY J.H., BAYLESS T.M., NORTON J.H., HENDRIX T.R. — A study of the jejunal epithelium before and after a gluten free diet. *Engl. J. Med.*, 1962, *267*, 1173.
169. YOUMANS N.B., AUMANN K.W., HANEY H.F. — Relation of the various groups of the adrenalin molecule to its intestin inhibiting function in inanesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1939, *126*, 237-246.
170. ZUBIRAN S. — Nutritional aspects of gastrointestinal disease. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1961, *6*, 336-350.

IMPRIMERIE MÉNARD
8, RUE DES RÉGANS
TOULOUSE